Réanimation et soins intensifs en NÉONATOLOGIE

- Prises en charge globales
- Pathologies et prises en charge maternelles et fœtales
- Adaptation à la vie extra-utérine
- Pathologies du nouveau-né en réanimation



Sous la coordination de
Pierre-Henri JARREAU
Olivier Baud
Charlotte Casper
Delphine Mitanchez
Jean-Charles Picaud
Laurent Storme

Recommandé par la SFN
Société Française de Néonatologie

ELSEVIER
MASSON

Matériel protégé par le droit d'auteur

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Chez le même éditeur

ORL chez l'enfant, par Pierre Fayoux et Vincent Couloignier, collection Pedia. À paraître en septembre 2016, 420 pages.

Urgences pédiatriques, par Gérard Chéron. 2013, 880 pages.

Pédiatrie, 6ème édition, par Antoine Bourrillon, Dominique Brémond-Gignac, Brigitte Chabrol, Alain Chantepie, Albert Faye, Christèle Gras-Leguen, Pierre-Henri Jarreau, Philippe Labrune, Joël Lechevallier, Juliane Léger, Marie-France Le Heuzey, Gérard Lorette, Yves Perel, Michel Rybojad, Guy Sebag, Thierry Van Den Abbeele. 2011, 984 pages.

Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales, par Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier. 2015, 800 pages.

Protocoles en anesthésie et analgésie obstétricales, 2ème édition, par le Club d'Anesthésie Réanimation Obstétricale (CARO), Dominique Chassard. 2014, 232 pages.

Pathologies maternelles et grossesse, par Alexandra Benachi, Dominique Luton, Laurent Mandelbrot, Olivier Picone. 2014, 488 pages.

Échocardiographie fœtale, par Françoise Boussion, Philippe Pézard. 2013, 464 pages.

Urgences et soins intensifs pédiatriques, Approche clinique multidisciplinaire, 2ème édition, par Jacques Lacroix, Pierre Gaudreault, Marie Gauthier, Philippe Hubert. 2012, 1450 pages.

Pneumologie pédiatrique : guide pratique, par Nicole Beydon. 2011, 224 pages.

Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences, par Claudine Amiel-Tison, Julie Gosselin. 2010, 312 pages.

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Pierre-Henri Jarreau

Service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, Université Paris Descartes, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Olivier Baud

Service de réanimation et pédiatrie néonatales, INSERM U1141, Université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris

Charlotte Casper

Unité de néonatologie, INSERM UMR 1043, Université Toulouse III Paul Sabatier, hôpital des enfants, CHU Toulouse

Delphine Mitanchez

Service de néonatologie, université Pierre et Marie Curie, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris

Jean-Charles Picaud

Service de réanimation néonatale et lactarium régional Rhône-Alpes, Université Claude Bernard Lyon 1, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Laurent Storme

Clinique de médecine néonatale, université Lille 1, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille.

ELSEVIER
MASSON

Les figures 11.1, 44.1, 44.2, 45.3, 50.1A, 50.2A, 50.3B, 50.5A, 50.6A, 50.8A, 50.11A, 50.21B, 57.1, 85.3, 99.1, 99.2 ont été réalisées par Carole Fumat.

ISBN : 978-2-294-73997-2
ISBN numérique : 978-2-294-74405-1

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Les auteurs

Abbal J., unité de néonatologie, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

Alison M., service de radiologie pédiatrique, université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Assouline C., unité de néonatologie, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

Aubry E., clinique de chirurgie et orthopédie de l'enfant, faculté de médecine H. Warembourg, université de Lille 2, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Aujard Y., pôle de périnatologie, université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Barjol A., service d'ophtalmologie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France, service d'ophtalmopédiatrie, Fondation Rothschild, Paris, France.

Baud O., service de réanimation et pédiatrie néonatales, INSERM U1141, université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Beccaria K., service de neurochirurgie pédiatrique, université Paris Descartes, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.

Bednarek N., service de médecine néonatale et de réanimation pédiatrique, Institut mère-enfant Alix de Champagne, CHU de Reims, Reims, France.

Benachi A., service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, université Paris Sud, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart, France, Centre de référence « hernie diaphragmatique congénitale ».

Bénard M., unité de néonatologie, hôpital des enfants, INSERM UMR 1043, CHU Toulouse, Toulouse, France.

Benoist J.-F., service de biochimie-hormonologie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Berrebi A., maternité Paule de Viguier, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

Besson R., clinique de chirurgie et orthopédie de l'enfant, faculté de médecine H. Warembourg, université de Lille 2, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Bingen E.†, service de bactériologie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Blanchard B., Centre national de référence en hémobiologie périnatale (CNRHP) clinique, pôle de périnatalité, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France.

Boileau P., service de médecine et réanimation néonatales, université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, CH Poissy Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France.

Bonnet M.-P., service d'anesthésie-réanimation, INSERM U1153 équipe EPOPé, DHU « risques et grossesse », hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Bonsante F., service de néonatologie, réanimation néonatale et pédiatrique, CHU de La Réunion, Site Félix Guyon, La Réunion, France.

Boudred F., service de néonatologie, pôle de néonatologie, université Aix-Marseille, AP-HM Marseille, France.

Bouvattier C., service d'endocrinologie pédiatrique, centre de référence des maladies rares du développement sexuel, université Paris Sud, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Broué P., unité d'hépatologie pédiatrique et maladies héréditaires du métabolisme, hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France.

Buffin R., service de réanimation néonatale et lactarium régional Rhône-Alpes, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France.

Cambonie G., service de réanimation néonatale, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

Caputo G., service d'ophtalmopédiatrie, Fondation Rothschild, Paris, France.

Carbonne B., Centre national de référence en hémobiologie périnatale et service de gynécologie obstétrique, université Pierre et Marie Curie, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France ; service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier Princesse Grace, Monaco.

Casper C., unité de néonatologie, hôpital des enfants, INSERM UMR 1043, CHU Toulouse, Toulouse, France.

Chabernaud J.-L., SMUR pédiatrique, pôle femme, adolescent, mère, enfant, hôpitaux universitaires Paris Sud, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart, France.

Champion V., service de néonatologie**,** hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France.

Chantepie A., unité de cardiopédiatrie, université François Rabelais, CHU de Tours, hôpital Clocheville, Tours, France.

Chollat C., service de pédiatrie néonatale et réanimation, centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant, centre de référence des troubles des apprentissages, Camsp, CHU de Rouen ; équipe Région-INSERM (ERI28), Neovasc, Handicap périnatal, IRIB, faculté de médecine et de Pharmacie, université de Rouen, France ;

service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, université Paris Descartes, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Claris O., service de néonatologie et réanimation néonatale, université Claude Bernard Lyon 1, hôpital femme-mère-enfant, Bron, France.

Cortey A., Centre national de référence en hémobiologie périnatale (CNRHP) clinique, pôle de périnatalité, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France.

Dageville C., service de réanimation néonatale, hôpital Archet II, CHU de Nice, Nice, France.

Dauger S., service de réanimation pédiatrique, université Paris Diderot, Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

de Halleux V., service de néonatologie, université de Liège, CHU de Liège, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

de Lagausie P., service de chirurgie infantile, hôpital de La Timone enfants, AP-HM, CHU de Marseille, Marseille, France.

Debillon T., clinique universitaire de médecine néonatale et réanimation pédiatrique, CHU de Grenoble, La Tronche, France.

Decobert F., service de médecine et réanimation néonatales, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France.

Delacourt C., service de pneumologie pédiatrique, université Paris Descartes, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.

Delanoë C., service d'explorations fonctionnelles, hôpital Robert-Debré, Paris, France.

Delezoide A.-L., Service de biologie du développement, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR 1141 F, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Desenfant A., service de réanimation néonatale, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

Desfrère L., service de néonatologie, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Colombes, France.

Desprez P., médecine et réanimation du nouveau-né, service de pédiatrie 2, pôle médico-chirurgical pédiatrique, hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France.

Dupont C., service de cytogénétique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Durrmeyer X., service de médecine et réanimation néonatales, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France.

Elmaleh-Bergès M., service de radiologie pédiatrique, université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Epaud R., service de pédiatrie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Inserm U955, Créteil, France.

Favrais G., service de réanimation et de médecine néonatale, hôpital Clocheville, Tours, France.

Fayoux P., clinique de chirurgie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Fesseau R., anesthésiologie néonatale et pédiatrique, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

Flamein F., clinique de néonatologie, CHRU de Lille, hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France.

Garnier A., unité de néphrologie, médecine interne pédiatrique, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

Godde F., service de réanimation pédiatrique et médecine néonatale, transport médicalisé du nouveau-né, Dijon, France.

Gournay V., service de cardiologie pédiatrique, hôpital mère-enfant, CHU de Nantes, Nantes, France.

Gouyon J.-B., Centre d'études périnatales de l'océan Indien, CHU de La Réunion, Site Félix Guyon, La Réunion, France.

Gras-le Guen C., service de réanimation et urgences pédiatriques, hôpital mère-enfant, CHU de Nantes, Nantes, France.

Gremmo-Féger G., unité de maternité et de néonatologie, CHRU de Brest, Brest, France.

Gressens P., Inserm U1141, hôpital Robert-Debré, PremUP, Paris, France ; Centre for the Developing Brain, KCL, Londres, Royaume-Uni.

Groussolles M., unité de diagnostic prénatal, maternité Paule de Viguier, Toulouse, France.

Guignard J.-P., CHU Vaudois, Lausanne, Suisse.

Guimiot F., service de biologie du développement, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR 1141 F, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Hadj-Rabia S., service de dermatologie, université Paris Descartes, Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP Paris, France.

Hascoët J.-M., service de néonatologie, université de Lorraine, maternité régionale universitaire A. Pinard, CHRU de Nancy, Nancy, France.

Hays S., service de réanimation néonatale, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France.

Houeijeh A., clinique de médecine néonatale, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Iacobelli S., service de néonatologie, réanimation néonatale et pédiatrique, CHU de La Réunion, Site Félix Guyon, La Réunion, France.

Jacquot A., service de réanimation néonatale, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

Jarreau P.-H., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, université Paris Descartes, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Jourdain G., SMUR pédiatrique, pôle femme, adolescent, mère, enfant, hôpitaux universitaires Paris-Sud, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, France.

Jourdes E., service de réanimation néonatale, université Claude Bernard Lyon 1, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.

Kermorvant E., service de pédiatrie et réanimation néonatales, université Paris Descartes, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.

Keszlick A., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, université Paris Descartes, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris.

Khen-Dunlop N., service de chirurgie pédiatrique viscérale, université Paris Descartes, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France.

Khung-Savatovsky S., service de biologie du développement, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Kuhn P., médecine et réanimation du nouveau-né, service de pédiatrie 2, pôle médico-chirurgical pédiatrique, hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France.

Labarthe F., service de médecine pédiatrique, université François Rabelais, hôpital Clocheville, Tours, France.

Lahoche Manucci A., unité de néphrologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Laprugne-Garcia É., centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CClin) Sud-Est, hôpital Henry-Gabrielle, Saint-Genis-Laval, France.

Launay E., service de pédiatrie générale, hôpital mère enfant, CHU de Nantes, Nantes, France.

Le Saché N., service de réanimation pédiatrique et médecine néonatale, hôpitaux universitaires Paris Sud, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Lepercq J., maternité Port-Royal, université Paris Descartes, hôpitaux universitaires Paris Centre, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Lescure S., unité de néonatologie, hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France.

Ligi I., service de réanimation et médecine néonatales, hôpital La Conception, AP-HM, Marseille, France.

Lopez C., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Lopez E., service de réanimation et de médecine néonatale, hôpital Clocheville, Tours, France.

Magny J.-F., service de pédiatrie et réanimation néonatales, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.

Maisonneuve E., Centre national d'hémobiologie périnatale (CNRHP) clinique et service de gynécologie obstétrique, pôle de périnatalité, université Pierre et Marie Curie, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France.

Marret S., service de pédiatrie néonatale et réanimation, Centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant, Centre de référence des troubles des apprentissages, Camsp, CHU de Rouen, équipe Région-INSERM (ERI28), Neovasc, Handicap périnatal, IRIB, faculté de médecine et de Pharmacie, université de Rouen, France.

Messer J., service de médecine et réanimation du nouveau-né, service de pédiatrie 2, pôle médico-chirurgical pédiatrique, hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France.

Mezger V., université Paris Diderot, CNRS, UMR7216 épigénétique et destin cellulaire, Paris, France.

Milési C., service de réanimation néonatale, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

Mitanchez D., service de néonatologie, université Pierre et Marie Curie, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France.

Montjaux-Régis N., unité de néonatologie, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

Morau E., département d'anesthésie-réanimation D, secteur gynécologie et obstétrique, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

Moriette G., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Mur S., clinique de médecine néonatale, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France, Centre de référence « hernie diaphragmatique congénitale ».

Norbert K., service de réanimation néonatale et pédiatrique, néonatologie CH de Pau, France.

Parain D., service de pédiatrie néonatale et réanimation, Centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant, Centre de référence des troubles des apprentissages, Camsp, CHU de Rouen ; équipe Région-INSERM (ERI28), Neovasc, Handicap périnatal, IRIB, faculté de médecine et de Pharmacie, université de Rouen.

Parat S., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpitaux universitaires Paris Centre, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Pariente D., service de radiologie pédiatrique, hôpitaux universitaires Paris Sud, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Patkai J., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Pennaforte T., clinique de médecine néonatale, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France, Centre de référence « hernie diaphragmatique congénitale ».

Picaud J.-C., service de réanimation néonatale et lactarium régional Rhône-Alpes, université Claude Bernard Lyon 1, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France.

Pieltain C., service de néonatologie, université de Liège, CHU de Liège, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

Pinto-Cardoso G., service de pédiatrie néonatale et réanimation, Centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant, Centre de référence des troubles des apprentissages, Camsp, CHU de Rouen ; équipe Région-INSERM (ERI28), Neovasc, Handicap périnatal, IRIB, faculté de médecine et de pharmacie, université de Rouen, France.

Pognon L., clinique de médecine néonatale, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, Lille, France, Centre de référence « hernie diaphragmatique congénitale ».

Priso R.H., clinique de chirurgie et orthopédie de l'enfant, faculté de médecine H. Warembourg, université de Lille 2, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Puget S., service de neurochirurgie pédiatrique, université Paris Descartes, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.

Rakza T., clinique de médecine néonatale, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France, centre de référence « hernie diaphragmatique congénitale ».

Rasigade J.-P., laboratoire de bactériologie, centre hospitalier Lyon-Sud Pierre-Bénite, Pierre-Bénite, France.

Rigo J., service de néonatologie, université de Liège, CHU de Liège, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

Rozé J.-C., service de pédiatrie néonatale, hôpital mère-enfant, CHU de Nantes, Nantes, France.

Saint Frison M.-H., service d'anatomo-pathologie, hôpital Victor-Dupouy, Argenteuil, France.

Saliba E., service de réanimation pédiatrique et néonatologie, université François-Rabelais, CHU de Tours, hôpital Clocheville, Tours, France.

Salomon L.-J., maternité, université Paris Descartes, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.

Savajols E., service de pédiatrie 2, CHU de Dijon, Dijon, France.

Schang A.-L., Inserm U1141, hôpital Robert-Debré, PremUP, Paris, France.

Schmitz T., service de gynécologie-obstétrique, université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Sebag G.†, service de radiologie pédiatrique, université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Semama Denis S., service de pédiatrie 2, CHU de Dijon, Dijon, France.

Senterre Th., service de néonatologie, université de Liège, CHU de Liège, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

Servais L., chef du service essais cliniques et bases de données, Institut de myologie, hôpital de La Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, France; coordonnateur du Centre de référence des maladies neuromusculaires, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

Sharma D., clinique de chirurgie et orthopédie de l'enfant, faculté de médecine H. Warembourg, université de Lille 2, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Simeoni U., service de pédiatrie, département médico-chirurgical de pédiatrie, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse.

Storme L., clinique de médecine néonatale, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France, Centre de référence « hernie diaphragmatique congénitale ».

Tanase A., service de radiologie pédiatrique, université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.

Tardieu M., service de médecine pédiatrique, université François Rabelais, hôpital Clocheville, Tours, France.

Tissières P., groupe endotoxines, structures et réponses de l'hôte, Institut de biologie intégrative de la cellule, UMR 9198, CNRS-CEA, université Paris Sud, Orsay, France.

Touzet M., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Tréluyer J.-M., service de pharmacologie clinique, université Paris Descartes, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

Tricoire J., unité de néonatologie, hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France.

Truffert P., médecine néonatale, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Lille, France.

Tsatsaris V., maternité Port-Royal, université Paris-Descartes, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Ulinski T., service de néphrologie pédiatrique, université Pierre et Marie Curie, DHU inflammation, immunopathologie, biothérapie i2B, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France.

Van Steenwinckel J., Inserm U1141, hôpital Robert-Debré, AP-HP, PremUP, Paris, France.

Venot P., service de médecine néonatale et de réanimation pédiatrique, Institut mère-enfant Alix de Champagne, CHU de Reims, Reims, France.

Vincent A., antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin) Rhône-Alpes. hôpital Henry-Gabrielle, Saint-Genis-Laval, France.

Wallach D., dermatologue, médecin honoraire des hôpitaux de Paris, Paris, France.

Zana-Taïeb E., service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Préface

La réanimation néonatale française fête, en cette année 2015, son demi-siècle d'existence. C'est en effet en 1965 que débuta, à l'hôpital Saint-Vincent de Paul de Paris, l'activité de la première unité médico-chirurgicale polyvalente de réanimation néonatale et pédiatrique, dirigée par Gilbert Huault (1932–2013) ; puis en 1967 que lui succéda à brève échéance, à la maternité Port-Royal de Paris, la première unité de réanimation exclusivement dédiée aux nouveau-nés et aux prématurés, dirigée par Alexandre Minkowski (1915–2003).

Ses pionniers, tous deux hommes d'exception, étaient des maîtres ; qui ont eu à cœur de transmettre en même temps qu'ils défrichaient cette nouvelle discipline. Ils ont ainsi formé directement de nombreux élèves ; et ce sont ces derniers qui ont, dans les quinze années suivantes, ouvert la grande majorité des unités de réanimation pédiatrique polyvalente et de réanimation néonatale qui sont aujourd'hui disséminées sur l'ensemble du territoire national, en métropole et outre-mer. Les élèves sont devenus des maîtres à leur tour ; et notre pays peut ainsi aujourd'hui, à bon droit, s'enorgueillir de fournir à tous ses nouveau-nés, sans distinction aucune, une prise en charge et des soins de bonne qualité technique en même temps que de constante préoccupation morale. Cet historique rend compte également du bon état d'esprit qui a toujours caractérisé la discipline dans son ensemble, et notamment présidé aux différentes réunions et rencontres, congrès et colloques, auxquels elle a donné lieu dans les décennies suivantes ; ce dont je peux personnellement attester.

La néonatologie est une spécialité médicale pédiatrique qui se caractérise par la tranche d'âge à laquelle elle s'adresse : schématiquement, les enfants dont elle assure le confort et la sauvegarde ont initialement moins d'un mois. C'est une période de la vie qui est particulièrement vulnérable, et au cours de laquelle sont rencontrées des détériorations brutales aussi bien que des améliorations rapides de l'état de santé des petits patients. De ce fait, pédiatrie de maternité, médecine néonatale, soins intensifs et réanimation néonatale sont étroitement interconnectées : les types (maternité sans structure néonatale individualisée, 2A, 2B, 3) attribués réglementairement aux centres périnatals depuis les décrets de 1998 distinguent des niveaux de risque des patients pris en charge, pas des niveaux de compétence des professionnels qui y exercent ; et ces derniers sont de fait dans l'obligation d'être initialement formés à, puis de se tenir régulièrement informés des progrès effectués dans tous les types de prise en charge, médicale et chirurgicale, des nouveau-nés et des prématurés.

La médecine et réanimation néonatale (c'est sans doute là la meilleure appellation globale de la discipline) s'est, pour toutes ces raisons, construite en France sur une triple base de soin, d'enseignement et de recherche ; triple mission qui était à ses débuts, depuis peu (la création des CHU, consécutive à la réforme hospitalière initiée par le professeur Robert Debré, date de 1958), celle de tous les hôpitaux universitaires français ; et elle s'est perpétuée jusqu'à nos jours. Il en est notamment résulté la publication régulière d'ouvrages à caractère didactique, destinés à en diffuser les bonnes pratiques. J'ai eu la chance de participer à l'un des premiers d'entre eux, l'*Abrégé de néonatologie*, co-écrit à Tours avec Jean Laugier, qui a connu trois éditions successives (1978, 1980, 1991). Tel a aussi été le cas des deux éditions consécutives du livre *Soins intensifs et réanimation du nouveau-né*, publiées en 2002 et 2006.

Le nouvel ouvrage qui est proposé aujourd'hui perpétue cette tradition pédagogique déjà ancienne ; il est d'ailleurs publié par la même société que ceux qui ont été précédemment cités, ce qui atteste de la fidélité des éditions Masson puis Elsevier-Masson à la cause de la néonatologie française. Il bénéficie toutefois des conditions les plus actuelles de ce type de publication, tant sur la forme (un e-book) que sur le fond (focalisation sur les situations cliniques et les techniques de prise en charge, arbres décisionnels). Il constitue ainsi un manuel à la fois savant et pratique, destiné à fournir aux nouveaux professionnels de santé du domaine, médecins et auxiliaires médicaux, les outils nécessaires à leur

apprentissage initial, en même temps qu'aux plus anciens les éléments indispensables à leur perfectionnement continu ; et ce dans tous les (nombreux) compartiments de cette « médecine générale du nouveau-né ».

Travail collaboratif rédigé par de nombreux experts de leur domaine respectif au sein de la médecine et réanimation néonatale, et coordonné par l'actuel responsable d'une des grandes écoles françaises de la discipline, nul doute qu'il s'inscrira dans la tradition et la continuité des ouvrages de référence à succès qui ont, successivement, apporté leur pierre à l'édifice !

Francis Gold

Avant-propos

Pour la première fois depuis 10 ans, nous vous proposons un ouvrage en langue française dédié à la réanimation néonatale, fruit de la collaboration de près de 150 auteurs de pays francophones référents dans la spécialité et dont les coordonnateurs sont eux-mêmes des praticiens qui œuvrent au chevet du malade.

En phase avec les réalités des services de néonatologie, ce manuel didactique associe des aspects théoriques et pratiques afin de répondre aux besoins quotidiens des professionnels, en particulier dans des secteurs de réanimation et de soins intensifs. Il a aussi été conçu pour servir de support d'apprentissage et de perfectionnement aux plus jeunes ainsi qu'aux activités d'enseignement des praticiens confirmés.

La rapidité d'évolution des connaissances et des accès à l'information fait que ce type d'ouvrage peut être mis à jour régulièrement. Afin d'en actualiser le contenu, l'élan initial impulsé par les auteurs doit être soutenu par l'ensemble des professionnels impliqués en néonatologie. Nous comptons donc sur tous les lecteurs pour nous faire part des évolutions et améliorations à apporter, le mode participatif est ici indispensable pour améliorer le contenu de l'ouvrage et les connaissances de tous. Pour cela vous pourrez utiliser le site Elsevier-Masson : relclients@elsevier-masson.fr qui recueillera vos remarques.

Les droits d'auteurs générés par cet ouvrage seront intégralement reversés à la Société Française de Néonatologie, afin de faciliter le développement de la communauté des professionnels de cette spécialité.

Les coordonnateurs

Abréviations

α1-AT	Alpha-1-anti-trypsine
μV	Microvolt
AAP	*American Academy of Pediatrics*
aEEG	Électroencéphalogramme d'amplitude
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AG	Âge gestationnel
AG	Anesthésie générale
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AL	Anesthésique local
ALR	Anesthésie locorégionale
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
APG	Artère pulmonaire gauche
ARCF	Anomalies du rythme cardiaque fœtal
Arlin	Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales
AT	Angiotensine II
AT1, AT2	Récepteurs à l'angiotensine de type 1 et 2
BLSE	Bêta-lactamase à spectre élargi
BS	*Burst-suppression*
CClin	Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales
CDG	Anomalie de la glycosylation
CGR	Concentré de globules rouges
CK	Créatine kinase
CLIN	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CMV	Cytomégalovirus
CNRGS	Centre national de référence pour les groupes sanguins
CNRHP	Centre national de référence en hémobiologie périnatale
COX	Cyclo-oxygénase
CVC	Cathéter veineux central
CVO	Cathéter veineux ombilical
CVR	*Congenital pulmonary malformation volume ratio*
CPAP	*Continuous positive airway pressure*
DAN	Échelle d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMC	Dystrophie musculaire congénitale
DVE	Dérivation ventriculaire externe
DVSG	Dérivation ventriculo-sous-galéale
E. coli	*Escherichia coli*
EAI	Encéphalopathie anoxo-ischémique
ECBU	Examen cytobactériologique des urines
ECMO	Oxygénation par membrane extracorporelle
ECUN	Entérocolite ulcéro-nécrosante
EDIN	Échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né
EEG	Électroencéphalogramme
EFNa	Excrétion fractionnelle du sodium
EFS	Établissement français du sang
EI	Événement iatrogène
EILS	Événement indésirable lié aux soins
EM	Erreur médicamenteuse
EPO	Érythropoïétine
EPP	Évaluation des pratiques professionnelles
EST	Exsanguino-transfusion
$EtCO_2$	Mesure du dioxyde de carbone expiré
ETF	Échographie transfontanellaire
FiO_2	Fraction inspirée d'oxygène
HAS	Haute Autorité de santé
Hb	Hémoglobine
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HED	Hématome extradural
HFM	Hémorragie fœto-maternelle
HFN	Hémorragie fœto-natale
HIP	Hématome intra-parenchymateux
HIV	Hémorragie intraventriculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HSD	Hématome sous-dural
HSE	Hémorragie sous-épendymaire
HT	Hypothermie thérapeutique
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
Hte	Hématocrite
HTIC	Hypertension intracrânienne
IC	Incident critique
IFME	Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire
IH	Immuno-hématologie
IM	Intramusculaire
IMF	Infection materno-fœtale

IMG Interruption de grossesse pour motif médical
IN Infection nosocomiale
IRA Insuffisance rénale aiguë
IRM Imagerie par résonance magnétique
IV Intraveineux
KT Cathéter
LAM Liquide amniotique méconial
LCR Liquide céphalo-rachidien
LED Diodes électroluminescentes
LISA *Less Invasive Surfactant Administration*
LPS Lipopolysaccharide
LVR *Lateral ventricular ratio*
MB Méningite bactérienne
MHM Maladie héréditaire du métabolisme
MHNN Maladie hémolytique du nouveau-né
MIST *Minimally Invasive Surfactant Treatment*
NFS Numération formule sanguine
OHF Oscillations à haute fréquence
ORL Otorhinolaryngologie
PAG Petit pour l'âge gestationnel
PC Périmètre crânien
PCA *Patient controlled analgesia*
PEP Pression expiratoire positive
PPC Pression positive continue
PFC Plasma frais congelé
PHA Produit hydro-alcoolique
PL Ponction lombaire
PNN Polynucléaires neutrophiles
po Per os
PPAs Protéines et peptides antimicrobiens
PPI Pression positive d'insufflation
PSL Produits sanguins labiles
PSV-ACM Pic systolique de vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne
PT Photothérapie
PTI Photothérapie intensive
RAI Recherche d'agglutinines irrégulières
RCF Rythme cardiaque fœtal
RCIU Retard de croissance intra-utérin
RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMM Revue de mortalité et de morbidité
RPM Rupture prématurée des membranes
SA Semaines d'aménorrhée
SF2H Société française d'hygiène hospitalière
SGB Streptocoque du groupe B
SIM Syndrome d'inhalation méconiale
SIT Sonde d'intubation trachéale
SMC Syndromes myasthéniques congénitaux
SpO_2 Saturation en oxygène par oxymétrie pulsée
STT Syndrome transfuseur-transfusé
$TcPO_2/PCO_2$ Pressions transcutanées en oxygène et en dioxyde de carbone
TDA Test direct à l'antiglobuline ou test de Coombs direct
TNVR Thrombose des veines rénales
UNa Concentration urinaire de sodium
V/S Veille/sommeil
VAC Ventilation assistée contrôlée
VACI Ventilation assistée contrôlée intermittente
VCI Ventilation contrôlée intermittente
VCI Veine cave inférieure
VS-PEP Ventilation spontanée avec pression expiratoire positive
ZSV Zone sous-ventriculaire
ZV Zone ventriculaire

Chapitre 1

La régionalisation des soins périnatals

P. Truffert

PLAN DU CHAPITRE

La régionalisation des soins périnatals vise à optimiser l'utilisation des ressources disponibles autour de la grossesse, de la naissance et de la période postnatale. Elle cherche à assurer l'adéquation entre la sévérité des pathologies rencontrées et les moyens mis en œuvre pour les dépister, les surveiller et les prendre en charge. La notion de régionalisation des soins est apparue au début des années 1970 aux États-Unis et au Canada. Les notions qu'elle recouvrait ont été importées en France au milieu des années 1990. Ces notions ont été intégrées dans les décrets de périnatalité du 9 octobre 1998. La régionalisation a ensuite été intégrée dans une organisation en réseaux de soins périnatals.

La régionalisation périnatale : définitions

La régionalisation des soins périnatals fait intervenir trois concepts.

Les niveaux de soins

L'idée des soins périnatals repose sur le fait de faire suivre une grossesse, d'en assurer l'accouchement et de prendre en charge la mère et le nouveau-né dans une structure de soins dont le niveau de technicité correspond au niveau de risque ou de sévérité prévisible ou encouru en fonction de la présence ou non de pathologies. Pour cela les décrets de 1998 définissent les niveaux suivants :

- **Maternité de niveau 1** : il s'agit d'une maternité sans unité de néonatologie. Ce sont des grossesses à bas risque (les plus fréquentes) qui y sont prises en charge. Les soins courants peuvent être assurés chez le nouveau-né.
- **Maternité de niveau 2A** : il s'agit d'une maternité avec une unité pouvant prendre en charge des pathologies simples du nouveau-né. Il s'agit souvent d'unités de néonatologie intégrées à un service de pédiatrie.
- **Maternité de niveau 2B** : il s'agit d'une maternité avec une unité individualisée de néonatologie de type soins intensifs. Ce type d'unité peut assurer des alimentations parentérales par cathétérisme central. En revanche, elle ne devrait pas assurer de ventilation invasive en dehors de la période en attente de transfert.
- **Maternité de niveau 3** : il s'agit d'une maternité associée à une unité de réanimation néonatale. Ce type d'unité prend en charge les enfants les plus immatures ainsi que ceux qui présentent une pathologie sévère. Les maternités de niveau 3 devraient aussi disposer d'une unité de réanimation adulte pouvant prendre en charge les pathologies périnatales aiguës maternelles. Ces unités ne sont pas forcément au sein de CHU. On notera enfin que certains centres gardent malgré tout une activité de recours régional pour certaines pathologies maternelles (exemple : hémopathie maternelle) ou fœtales (exemple : nécessité de laser dans les syndromes transfuseur-transfusé).

Les niveaux de soins sont attribués par l'ARS en fonction des décrets de périnatalité et des besoins régionaux.

Inborn/outborn

La notion d'*inborn* se définit par le fait qu'un nouveau-né nécessitant une prise en charge est hospitalisé dans une unité de néonatologie qui se situe dans le même bâtiment que la maternité (au minimum niveau 2A). Cette notion s'oppose à un nouveau-né *outborn* dont la prise en charge nécessite un transfert postnatal dans une autre structure. Il existe aussi des organisations régionales pour assurer les modalités de transport postnatal : transferts médicalisés (SAMU), transferts infirmiers interhospitaliers (TIIH).

Le transfert *in utero*

La notion de transfert in utero découle des deux points précédents. Le bénéfice de la naissance en niveau de soins approprié à l'état de l'enfant a surtout été démontré chez le grand prématuré (naissance à 32 semaines d'aménorrhée ou moins). L'effet potentiellement délétère du transfert postnatal a également été démontré dans cette population. Ces deux éléments retentissent sur le devenir de ces enfants en termes de survie sans séquelles. Il s'ensuit que lorsque l'on dépiste une situation à risque au cours de la grossesse, le transfert anténatal de la mère permet d'assurer l'accouchement et la naissance dans une structure de niveau de soins approprié au risque pressenti. C'est ce que l'on appelle un transfert néonatal in utero qui évite ainsi la nécessité d'un transfert postnatal. Toutes les situations ne sont pas prévisibles en termes de risque.

On peut aussi noter qu'il existe des contre-indications au transfert in utero (accouchement imminent, pathologie maternelle ou fœtale nécessitant une césarienne en urgence).

L'organisation en réseaux périnatals

Les maternités et les services accueillant des nouveau-nés ont été amenés à s'organiser en réseaux de soins périnatals. Ces réseaux ont un financement assuré par l'ARS. Ils s'ap-

puient sur un cahier des charges qui en définit les missions. On peut en citer quelques-unes :

- organisation du diagnostic anténatal ;
- élaboration de protocoles d'indication des transferts anténatals et de retransfert dans les unités d'origine lorsque le niveau de risque a baissé ;
- organisation des moyens de transport maternels et néonatals ;
- mise en place de formations (accueil du nouveau-né à la naissance, prise en charge de la mère et du nouveau-né) ;
- mise en place de modalités de transmission de données médicales périnatales ;
- mise en place d'une organisation du repérage des situations à risque et du suivi des enfants vulnérables au-delà de l'hospitalisation.

Les différents partenaires établissent des conventions entre eux au sein du réseau. Ils s'engagent à participer à la vie du réseau et à en respecter les protocoles.

Les réseaux ont permis d'établir de nombreux liens entre tous les professionnels impliqués dans la prise en charge du suivi de la grossesse, de la naissance, de la période néonatale et post-néonatale. Ces partenaires dépassent largement le cadre de l'hôpital (sages femmes libérales, PMI, pédiatres, médecins généralistes, etc.).

Les protocoles sont variables en fonction des réseaux. Un exemple de protocole d'indications de transferts est représenté figure 1.1. Il n'est applicable que dans ce réseau et les autres réseaux peuvent avoir des pratiques différentes qui dépendent des conditions locales, en particulier du nombre de structures de soins et de leur répartition géographique. La plupart des réseaux ont un site Internet ouvert au public et aux professionnels. Ceux-ci peuvent être retrouvés sur le portail périnatalité : http://www.perinat-france.org/portail-grand-public/reseaux/reseaux-perinatals/les-reseaux-de-sante-regionaux-perinatals-432.html.

L'évaluation de la régionalisation des soins périnatals

Lorsque l'on s'intéresse à l'évaluation de la régionalisation des soins, il faut distinguer deux niveaux d'évaluation : l'évaluation de l'application des procédures et l'évaluation des effets de cette application sur l'état de santé des mères et des enfants. Le premier s'attache à évaluer si les mères et les enfants sont pris en charge dans un niveau de soins correspondant au niveau de risque identifié. Il consiste à vérifier si les protocoles de transfert in utero et de prise en charge périnatale sont bien appliqués. Le second cherche à évaluer le retentissement de cette organisation sur la mortalité et la morbidité de la mère et de l'enfant. On ne peut procéder à cette deuxième étape que si la première étape vérifie que les procédures sont appliquées. Ces études ne peuvent être qu'observationnelles. Elles doivent s'appuyer sur des données représentatives (sur des données recueillies sur une base géographiquement définie), faire appel à des techniques d'ajustements multiples et être faites régulièrement pour tenir compte de l'évolution des populations et des pratiques.

Conclusion

La mise en place de la régionalisation des soins et des réseaux périnatals a représenté un progrès majeur dans la prise en charge périnatale.

La classification des niveaux de soins a beaucoup reposé sur des critères concernant la grande prématurité. L'évaluation de cette organisation concerne également préférentiellement cette population.

Ces éléments d'organisation peuvent appeler plusieurs commentaires. Le classement des maternités repose sur les moyens néonatals qui y sont associés. Pour un établissement donné, son niveau de soins n'est pas définitif et il peut être modifié au cours du temps. Les décrets périnatals de 1998 ont permis d'établir un cadre de fonctionnement de la prise en charge périnatale. Cependant le type d'enfants pris en charge dans les différents niveaux de soins est variable d'une région à l'autre en fonction des règles locales établies par les réseaux de soins. Ces règles varient en fonction de l'offre de soins d'une région et de certains facteurs géographiques (distances entre centres, accessibilité).

ABSENCE D'INDICATIONS DE TRANSFERT IN UTERO

MATERNELLES

1. Hyperthermie peranesthésique familiale
2. Prééclampsies non compliquées >= 35 SA
3. Thrombophilie
4. Poly allergie

FŒTALES

5. Prématurité avant 24 SA

Les extrêmes prématurités < 25 SA doivent faire l'objet d'une discussion au cas par cas

CONTRE INDICATIONS AU TRANSFERT MATERNEL

Extraction fœtale nécessaire en urgence

1. HRP Enfant vivant
2. Souffrance fœtale aigue
3. Accouchement imminent

Risque vital maternel susceptible d'être aggravé par le transport

4. Hémorragie à hémodynamique instable
5. CIVD et anémie non corrigée
6. Eclampsie et/ou HTA maligne

CONDITIONS OPTIMALES NECESSAIRES A L'ACCUEIL (24H/24) DES PATIENTES

1. Bloc obstétrical et salle de réveil disponibles et fonctionnels 24 h/24
2. Médecin obstétricien et personnel infirmier « détachable des tâches courantes »
3. Médecin anesthésiste et personnel infirmier « détachable des tâches courantes »
4. Equipe chirurgicale
5. Dépôt de produits sanguins labiles et stock de produits sanguins stables
6. Laboratoire d'immuno-hématologie et d'hémostase

Et en fonction des indications : échocardiographie cardiaque, embolisation sur table de radiologie interventionnelle, embolisation sur table d'opération, réanimation polyvalente, réanimation cardiologique, médecins spécialistes

CONDITIONS NECESSAIRES AU TRANSPORT

Absence d'accouchement imminent ou d'indication de césarienne en urgence, stabilité hémodynamique, fonctions vitales assurées, transfusion en cours si nécessaire.

Les professionnels s'engagent à respecter les objectifs définis dans la Convention Constitutive de novembre 2001, premier document fondateur du réseau, qui sont :
- **d'organiser la gradation et la continuité des soins** afin de permettre la prise en charge la plus adaptée **à proximité du domicile**, pour préserver les liens familiaux et sociaux, éléments importants du processus thérapeutique.
- **d'améliorer la communication entre les participants au réseau**, sur la base de référentiels communs, médicaux et soignants, et d'un système d'information adapté ; vers les médecins intervenant auprès des mères et des enfants ; vers les mères, les enfants et leurs familles.

(Extrait de la charte OMBREL, octobre 2005)

www.ombrel.fr

OMBREL – Organisation Mamans Bébés de la REgion Lilloise

Indications de transferts maternels et néonatals dans la métropole lilloise

RECOMMANDATIONS

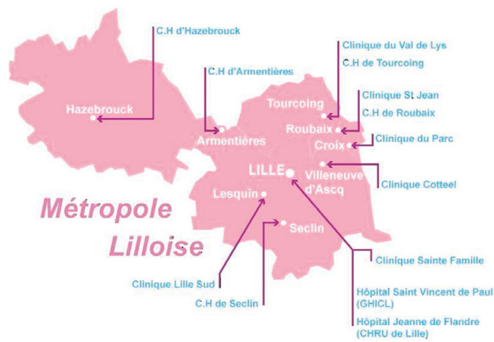


Figure 1.1

Exemple de protocole d'indications des transferts. Le type d'enfants pris en charge dans les différents niveaux de soins est variable d'une région à l'autre en fonction des règles locales établies par les réseaux de soins qui varient en fonction de l'offre de soins et de certains facteurs géographiques (distances entre centres, accessibilité).

Transfert in utero

25 à 28+6	29 à 30+6	31 à 32+6	33 à 34+6	≥ 35SA
< 1000g		1000 à 1499g	≥ 1500g	

- Prématurité spontanée : RPM, MAP, chorioamniotite
- Prééclampsie compliquée et non compliquée

- Prématurité spontanée : RPM, MAP, chorioamniotite
- Prééclampsie non compliquée
- Corticothérapie efficace et poids >1000g

- Prématurité spontanée : RPM*, MAP, chorioamniotite
- Prééclampsie compliquée et non compliquée

* Si rupture survenue après 24 SA

- Chirurgie urgente en période néonatale, malformations pouvant mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant, anasarque
- Obésité morbide à BMI > 50
- Placenta accreta percreta
- Pathologie maternelle décompensée
- Cardiopathie NYHA III et IV
- Séropositivité HIV

→ Vers Niveau IIA : CH Armentières, CH Tourcoing, Pavillon du bois

→ Vers niveau IIB : CH Roubaix, Hôpital St Vincent de Paul

→ Vers niveau III : Hôpital Jeanne de Flandre

Transfert maternel postpartum

Vers le CHRU : Hôpital Jeanne de Flandre
- Pathologie maternelle relevant de la réanimation*
- Pathologie maternelle rare relevant de la réanimation

Vers le CHRU : soins intensifs cardiologiques + réanimation service de CCV
- Pathologie cardiovasculaire relevant de la réanimation*

Vers le CH de Roubaix
- Pathologie maternelle relevant de la réanimation
- Embolie pulmonaire cruorique

Vers le CH d' Armentières
- Pathologie maternelle relevant de la réanimation

Vers le Pavillon du Bois
- Pathologie maternelle relevant de la réanimation
- Pathologie cardiovasculaire relevant de la réanimation

Vers CH de Tourcoing
- Pathologie maternelle relevant de la réanimation
- Pathologie cardiovasculaire relevant de la réanimation

** Pathologie maternelle relevant de la réanimation*
- *Hémorragie grave et persistante, stable hémodynamiquement +/- CIVD : embolisation et réanimation envisagée*
- *Prééclampsie compliquée (TA non contrôlée, éclampsie, HELLP, thrombopénie < 20000/mm³, transaminases >1000, insuffisance rénale, incompétence myocardique, OAP)*

** Pathologie cardiovasculaire relevant de la réanimation*
- *Embolie pulmonaire cruorique*
- *Cardiopathie NYHA III et IV, valvulopathie sévère ou complexe, cardiopathie congénitale, HTAP…*

Transfert néonatal

Vers niveau III :
- SMUR pédiatrique / Transport médicalisé : ≤ 28 SA et/ou ≤ 1000g
- SMUR pédiatrique : Détresse respiratoire avec FiO2 > 35%
- SMUR pédiatrique : Anoxie périnatale*
- SMUR pédiatrique : Infection avec troubles hémodynamiques
- SMUR pédiatrique : Cardiopathies nécessitant une exploration invasive ou un geste urgent

Vers niveau IIB :
- Transport médicalisé : Détresse respiratoire avec FiO2 ≤ 35%
- SMUR pédiatrique : Anoxie périnatale*
- Transport médicalisé / Transport paramédicalisé : 29-32+6 SA et 1000-1500g
- Transport médicalisé : Infection nécessitant une surveillance hémodynamique
- Transport médicalisé / Transport paramédicalisé : Autres cardiopathies

Vers niveau IIA :
- Transport médicalisé / Transport paramédicalisé : Infection asymptomatique sans trouble hémodynamique
- Transport paramédicalisé : Troubles métaboliques nécessitant des apports IV
- Transport paramédicalisé : Troubles alimentaires
- Transport paramédicalisé : Syndrome malformatif ou pathologie neurologique nécessitant des examens complémentaires

** Anomalies du rythme cardiaque foetal, Apgar < 4 à 5mn, pH < 7, signes neurologiques*

SMUR pédiatrique
Transport médicalisé
Transport paramédicalisé

Figure 1.1
Suite.

Chapitre 2

Transport du nouveau-né

J.-L. Chabernaud, G. Jourdain

PLAN DU CHAPITRE

En cas de naissance très prématurée (âge gestationnel inférieur à 33 SA) ou de pathologie fœto-maternelle sévère, de meilleurs résultats sont rapportés, aussi bien pour la mortalité et la morbidité périnatales que pour les séquelles à long terme, après transfert in utero au cours de la grossesse, qu'après transfert postnatal. Le transfert maternel vers un centre périnatal (CPN) de type IIb ou III, lorsqu'il est possible ou non contre-indiqué, est donc toujours préférable au transfert postnatal et évite de séparer la mère de son enfant après la naissance. En revanche, pour le nouveau-né à terme ou proche du terme, le transfert n'est pas toujours évitable en cas de pathologie se démasquant en période per- ou postnatale (détresse respiratoire ou asphyxie périnatale…). Le transfert d'un nouveau-né est ainsi indiqué si son état nécessite des soins, une surveillance ou des investigations ne pouvant être réalisés dans la maternité où il est né (encadré 2.1).

ENCADRÉ 2.1 **Principales indications des transports médicalisés néonatals**

Nouveau-né provenant de maternité devant être transféré en unité spécialisée pour :

- détresse respiratoire ou autre pathologie nécessitant la ventilation mécanique non invasive VS-PEP (aussi dénommée nCPAP) ou invasive ;
- surveillance après une réanimation en salle de naissance pour anoxie périnatale ;
- malformation grave, RCIU sévère, infection-materno-fœtale grave.

Nouveau-né prématuré (AG < 33 SA) relevant d'une « assistance anténatale » (déroulement du travail et/ou de l'accouchement faisant redouter la nécessité d'une réanimation à la naissance et nécessitant la présence du SMUR pédiatrique à la naissance) dans une maternité de type I ou IIa (transfert maternel impossible ou contre-indiqué).

L'enfant né hors maternité d'AG inférieur à 35 SA

Nouveau-né déjà hospitalisé dans une unité de réanimation (ou autre service spécialisé) encore dépendant d'une assistance respiratoire et/ou hémodynamique et devant subir une intervention chirurgicale sur le même site ou dans un autre hôpital.

Nouveau-né encore dépendant d'un soutien ventilatoire et/ou nutritionnel, après la phase aiguë et stable transféré d'un service de réanimation néonatale vers une unité de soins intensifs.

(D'après Circulaire DHOS/01/2005/67 du 7 février 2005)

La régulation médicale préalable

Le contact avec le SAMU départemental

Dès l'appel formulé par le pédiatre de la maternité à la régulation du SAMU départemental débute l'organisation de la prise en charge de ce nouveau-né, du lieu où il est né jusqu'à son arrivée dans le service spécialisé récepteur.

Le choix du mode de transport et du service d'accueil

Un transport médicalisé par un SMUR pédiatrique est justifié si l'état de l'enfant reste grave ou instable au décours de la réanimation initiale. Il respecte un certain nombre de principes (encadré 2.2). Un nouveau-né atteint d'une pathologie peu sévère (ni ventilation mécanique, ni ventilation non invasive en cours et stable), est transféré par une ambulance non médicalisée, sous la surveillance d'une infirmière-puéricultrice ou d'une infirmière formée à la néonatologie, avec un équipement adapté (transfert infirmier interhospitalier sécurisé). Le pédiatre régulateur du SMUR pédiatrique donne éventuellement quelques conseils et choisit le service d'accueil (selon la pathologie du nouveau-né et les places disponibles à proximité du domicile de ses parents) ainsi que le vecteur de transport (routier ou aérien). L'hélicoptère, parfois exigu et encore souvent générateur de vibrations potentiellement nocives, n'est utilisé que pour des distances importantes (supérieures à 200 km) ou en raison de certaines conditions météorologiques particulières.

ENCADRÉ 2.2 **Principes généraux du transport néonatal**

- Continuité des soins.
- Mise en condition optimale avec stabilisation avant le transfert.
- Surveillance attentive pendant les différentes phases du transport (sécurité et confort).
- Transmission des informations médicales et administratives.
- Préservation des aspects relationnels (enfant, famille, différents intervenants…).

La prise en charge à la maternité ou en néonatologie avant le transport

L'utilisation d'un module pédiatrique compact, qui rassemble tous les appareils nécessaires, facilite la réalisation de la prise en charge ainsi qu'une surveillance adaptée pendant toute la durée du transport (figure 2.1).

L'examen clinique, la mise en condition avec asepsie (en présence des parents)

Asepsie des gestes et des procédures (lavage des mains, habillage chirurgical si pose de cathéter veineux ombilical ou drainage pleural).

La stabilisation des fonctions vitales et le monitorage respiratoire continu

SpO_2, $TcPO_2$/$TcPCO_2$ et parfois $EtCO_2$ afin d'éviter toute hyperoxie ou hypocapnie ; oxygénation et ventilation mécanique non invasive (VS-PEP) ou invasive (ventilateur néonatal performant permettant une ventilation synchronisée type VAC/VACI). Il est parfois nécessaire d'éliminer éventuellement un pneumothorax (transillumination thoracique et/ou radiographie du thorax) ou d'administrer du surfactant exogène naturel devant une FiO_2 élevée (supérieure ou égale à 40 %) dans le cadre d'une pathologie alvéolaire. L'administration de monoxyde d'azote inhalé (NOi), sous monitorage continu de la concentration en NOi, doit pouvoir être réalisée au cours du transfert devant la persistance postnatale d'une hypertension artérielle pulmonaire. Il est préférable de ne pas intuber systématiquement les nouveau-nés porteurs de cardiopathie avant le transport pour éviter une ventilation mécanique potentiellement délétère.



Figure 2.1
Module pédiatrique de transport.

L'évaluation de la douleur (échelle de douleur DAN ou EDIN) et la sédation-analgésie

Elles doivent être graduées avant tout geste technique, par moyens non médicamenteux (saccharose, glucose…) ou médicamenteux : sédatifs et/ou analgésiques morphiniques.

L'évaluation et le monitorage de l'hémodynamique centrale (monitorage non invasif)

Ils s'effectuent avec un brassard adapté à chaque enfant (en première approximation, la pression artérielle moyenne doit être au moins égale à l'âge gestationnel). Autant que le chiffre de PA, c'est l'état hémodynamique général de l'enfant qui doit être évalué (temps de recoloration cutané, diurèse, fréquence cardiaque).

La prévention de l'hypothermie et le réchauffement

Cela se fait avec un bonnet et un sac en polyéthylène avant 30 SA, un incubateur de type radiant, un servo-contrôle de la température cutanée, une housse autour de l'incubateur et un chauffage efficace de la cellule sanitaire de l'ambulance ; si asphyxie périnatale, **maintien d'une hypothermie passive** qui peut être discutée et qui doit être réalisée en accord avec le service qui accueillera l'enfant et sous couvert d'un monitorage continu de la température rectale afin que l'hypothermie ne soit pas trop profonde.

Les apports hydriques et métaboliques

Ils s'effectuent avec des pousse-seringues électriques, puis mesure de l'hémoglobine, de la glycémie (semi-automatique) et dosage de l'acide lactique en capillaire (si asphyxie, sepsis, état de choc), parfois mesure de la diurèse horaire.

Le confort

Installation dans un cocon, protection des oreilles en transport en hélicoptère ou pendant une IRM, qualité de la suspension de l'ambulance de réanimation et de la conduite (ou du pilotage du vecteur aérien).

Les dilemmes éthiques

Ils se posent en cas d'asphyxie périnatale ou aux limites de la viabilité pouvant amener à mettre en place un accompagnement et parfois des soins palliatifs néonatals.

L'information et l'accompagnement des parents

Importance d'une rencontre entre la mère et son bébé, d'évoquer l'allaitement au sein et d'effectuer une photographie avant le départ. Le rôle de l'équipe médicale locale et du pédiatre transporteur du SMUR pédiatrique est de s'entretenir avec les parents, de les informer des raisons et du lieu du transfert (adresse et coordonnées téléphoniques dans un document écrit), du risque vital immédiat ou de séquelles ultérieures, avec prudence et en évitant toute parole blessante ou traumatisante, tout en trouvant des paroles apaisantes pour répondre à leurs questions.

Le dossier de transfert (encadré 2.3)

Il est rempli accompagné d'une **autorisation de soins** signée par les parents en cas de chirurgie urgente. Certaines malformations requièrent des gestes spécifiques (encadré 2.4).

La relation par téléphone avec le service d'accueil et transmissions

Le choix définitif du service d'accueil est fait en fonction de la pathologie du nouveau-né et des places disponibles, à proximité du domicile de ses parents, en évitant les transferts « triangulaires ». Les dernières informations sur l'état du nouveau-né et sa mise en condition sont transmises (encadré 2.5).

ENCADRÉ 2.3 Dossier de transfert obstétrico-pédiatrique

- Identification du patient, date et horaires du transport.
- Désignation de l'équipe médicale et de son appartenance.
- Origine et destination du patient.
- Âge gestationnel, poids de naissance, déroulement de la grossesse, de l'accouchement (RCF, liquide amniotique) et des premières heures de vie.
- Adaptation à la vie extra-utérine (score d'Apgar).
- Pathologie évoquée et raison du transport.
- Gestes et thérapeutiques effectués par l'équipe d'origine et par l'équipe de transport.
- Paramètres de ventilation, de surveillance et de monitorage (document infirmier spécifique).
- Résultats des premiers examens biologiques, bactériologiques ou radiologiques.

ENCADRÉ 2.4 Mise en condition particulière pour le transfert d'un nouveau-né porteur d'une malformation

- **Atrésie de l'œsophage** : aspiration continue du cul-de-sac supérieur (–20 cm H_2O) par sonde de Replogle® et position demi-assise, perfusion périphérique.
- **Atrésie des choanes** : canule de Guédel.
- **Syndrome de Pierre Robin** :
  - – Position ventrale.
  - – Canule de Guédel ou sonde d'intubation de diamètre 4 par voie orale.
- **Hernie diaphragmatique** :
  - – Intubation systématique, ventilation mécanique, sédation-analgésie.
  - – Sonde gastrique, aspiration régulière et proclive 30 °C.
- **Laparoschisis-Omphalocèle** : sac à grêle et décubitus latéral.

ENCADRÉ 2.5 **Dernières vérifications avant le transfert**

1. **Stabilisation des constantes vitales**
Fréquences cardiaque et respiratoire, pression artérielle moyenne, SpO_2, $TcPO_2/TcPCO_2$.
2. **Réglages et surveillance**
Température de l'enfant (sonde thermique cutanée ou rectale) et de l'incubateur (surtout si hypothermie passive après asphyxie). Repère de la sonde d'intubation, mode et constantes de ventilation mécanique, humidification/réchauffement des gaz. Encombrement ? Adaptation au respirateur ?
3. **Confort et qualité de la sédation/analgésie**
Cotation échelle de douleur/inconfort, adaptation des posologies des sédatifs/antalgiques.
4. **Résultats des examens complémentaires**
Gaz du sang au cordon, acide lactique en capillaire, bilan biologique, radiographies et dossier obstétrical (photocopies du partogramme et du RCF).
5. **Vérification**
Débits des perfusions (sédation-analgésie, remplissage vasculaire, inotropes). Quantité suffisante en médicaments à débit continu, en gaz médicaux et en batterie électrique pour toute la durée du transport.

Au cours du transport

L'équipe médicalisée assure le maintien de toutes les mesures thérapeutiques en cours et la surveillance de l'état de l'enfant. Le confort et la régularité l'emportent sur la rapidité : le transport ne doit pas être une agression supplémentaire.

Conclusion

Les SMUR pédiatriques ont participé dans notre pays à la diffusion des techniques récentes et des protocoles de soins néonatals ainsi qu'à l'amélioration des résultats obtenus pour les nouveau-nés *outborn*. Les principaux progrès thérapeutiques de la médecine néonatale sont ainsi aujourd'hui applicables au cours d'un transfert médicalisé. Dans un avenir proche, l'utilisation pendant le transport de l'oscillation à haute fréquence (OHF) et de l'hypothermie corporelle totale thérapeutique précocement après asphyxie périnatale devrait être plus aisée.

Pour en savoir plus

Agostino R, Carrapato MRG, Chabernaud JL, et al. Recommendations on maternal and neonatal transfers. Prenat Neonatal Med 1999; 4(Suppl 1) : 104–18.

Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active Versus Passive Cooling During Neonatal Transport. Pediatrics 2013; 132 : 841–6.

Fenton AC, Leslie A, Skeoch CH. Optimising neonatal transfer. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004; 89 : F215–9.

Lavaud J, Ayachi A, Chabernaud JL, Lodé N. In : Réanimation et transport pédiatriques. 5e ed Paris : Masson; 2004.

Meckler GD, Lowe C. To intubate or not to intubate ? Transporting infants on prostaglandin E1. Pediatrics 2009; 123 : e25–30.

Naud J, Chabernaud JL. Organisation et perspectives des SMUR pédiatriques en France – Résultats de l'enquête du GFRUP. Réanimation 2011; 20 : 525–9.

Chapitre 3

Environnement et architecture d'une unité de réanimation et de soins intensifs pour nouveau-né

C. Casper, P. Kuhn

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Les unités de néonatologie sont planifiées selon les besoins techniques nécessaires pour les soins aux prématurés et aux nouveau-nés malades. En France, les textes du Journal Officiel du 10/10/1998 et le décret n° 98-899 du 9/10/1998 émettent des normes techniques en matière de matériel médical, de monitoring, de quotas et de qualifications du personnel soignant. Ces textes ne tiennent pas compte de la sensorialité et du comportement neuro-développemental du nouveau-né ou de l'intégration des parents.

Aux États-Unis, l'architecture des unités de néonatologie fait l'objet de conférences de consensus, régulièrement mises à jour. Des recommandations sur la configuration de l'unité, la lumière, le niveau sonore, les espaces communs et les espaces destinés aux familles y sont largement détaillées.

Proposer une architecture pour de nouvelles unités de néonatologie est un véritable défi multidisciplinaire, qui combine la technicité avec une approche centrée sur la famille et un soutien neuro-développemental du nouveau-né. L'architecture et la philosophie des soins des unités sont indissociables. Les modifications de la première ne peuvent que résulter de la seconde, de façon définie et consensuelle.

Nous proposons ici de donner une base de réflexion pour des recommandations françaises, avec comme support la sensorialité du nouveau-né prématuré. Cette architecture repose sur une philosophie de soins centrée sur la famille, avec un rôle modifié du soignant. Cette architecture est l'aboutissement d'un projet de service et doit avoir été mûrement réfléchie avant les modifications structurelles.

Les attentes sensorielles du nouveau-né prématuré

L'environnement sensoriel des services de réanimation néonatale est composé de stimuli nombreux et intenses, très différents de ceux présents in utero.

Les environnements acoustiques pré-et postnatals ont été de loin les plus étudiés. L'environnement hydrique sonore du fœtus dépend à la fois des bruits internes liés à la physiologie maternelle et des bruits externes atténués par les tissus maternels et le liquide amniotique. Les bruits internes sont représentés par les bruits respiratoires et cardiaques, les borborygmes intestinaux de la mère. Ces signaux sont tous de basse fréquence. Les bruits externes sont aussi majoritairement de basse fréquence car ils sont « filtrés » par l'utérus qui ne laisse passer que ces fréquences. L'environnement acoustique postnatal aérien des unités de soins intensifs est bien différent. Les sons y sont imprédictibles, intenses et très majoritairement de fréquence élevée. Les niveaux sonores atteints peuvent varier de 50 à 75 dBA avec des pics de 100 dBA et des périodes prolongées à plus de 70–80 dBA.

Les stimulations olfactives d'origine nosocomiale sont multiples chez les nouveau-nés hospitalisés. En effet, des nouveau-nés de 24 et 28 semaines d'AG peuvent être exposés respectivement à des odeurs nosocomiales irritantes ou potentiellement irritantes, environ 4200 et 3500 fois au cours de leur hospitalisation.

Les stimuli visuels du nouveau-né et notamment son exposition lumineuse ont été moins évalués mais peuvent être importants et sont supérieurs à ceux auxquels est exposé le fœtus in utero.

Enfin, les stimulations tactiles, sources de stress ou de douleur auxquelles peuvent être exposées les nouveau-nés grands prématurés sont en médiane de 16 [0–62]/jour dont 10 [0–51] nociceptives. Quant à celles-ci, une absence d'analgésie spécifique a été relevée pour quasiment quatre cinquièmes d'entre elles.

Les prématurés apparaissent donc particulièrement exposés et vulnérables à des stimulations atypiques, différentes en nombre et en qualité (nature et intensité) par rapport aux stimulations in utero.

L'impact sur l'organisation de l'unité

Les chambres uniques ou multiples

La réanimation et les soins intensifs en néonatologie peuvent être organisés en chambres multiples ou en chambres seules. Les chambres multiples facilitent la surveillance des enfants et l'organisation des soins avec une meilleure communication au sein de l'équipe soignante. Mais elles posent le problème de la confidentialité des informations. Les chambres seules favorisent l'individualisation de l'environnement, la diminution des niveaux sonores et lumineux et ainsi la qualité du sommeil des enfants, la prévention des infections nosocomiales et une meilleure intimité des parents avec leur enfant. Cependant, elles semblent entrainer une diminution des stimulations et des interactions avec le nouveau-né en cas de faible participation des parents et de visites limitées. Elles peuvent aussi accentuer l'isolement des parents et l'isolement des professionnels. **La multiplication des chambres à un lit devrait être recherchée et s'accompagner d'une intégration des parents.**

L'environnement sonore

Pour l'Académie américaine de pédiatrie, il faut éviter un bruit de fond supérieur à 45 dBA et des pics de plus de 65 dBA. Pourtant, la maîtrise de l'environnement sonore n'est pas facile. Dans beaucoup d'unités modernes, les grands prématurés restent encore exposés tout au long de leur hospitalisation à des sons mesurés au sein de l'incubateur ou dans leur environnement immédiat dont l'intensité dépasse ces recommandations la quasi-totalité du temps. Le rôle du matériel d'assistance respiratoire et notamment de la CPAP, des propres pleurs de l'enfant et des propriétés de réverbération des parois de la couveuse apparaissent déterminants en incubateur fermé. En incubateur ouvert, ce sont surtout l'activité humaine environnante et les alarmes qui sont prépondérantes. Plusieurs leviers de réduction du bruit doivent être utilisés. Une modification comportementale des équipes soignantes après sensibilisation a souvent un effet transitoire. Les mesures les plus efficaces reposent sur l'instauration de périodes de calme limitées sur le nycthémère. L'utilisation d'un senseur lumineux qui signale des intensités sonores supérieures à 65 dBA peut aussi permettre une réduction du nombre de pics sonores enregistrés. La persistance de cet effet à long terme est cependant incertaine. Le port d'une protection auditive transitoirement (transport) par l'enfant pourrait être une voie intéressante mais dont les bénéfices doivent encore être confirmés. L'amélioration de l'écologie sonore pour un service donné repose principalement sur les mesures suivantes :

- un projet architectural précis de construction ou de rénovation avec un bilan acoustique préalable, incluant des chambres seules, des alarmes totalement reportées, l'usage de matériaux peu réverbérants ;
- une évaluation régulière des niveaux sonores atteints et une sensibilisation répétée des équipes (transmission des résultats), l'instauration de périodes de calme systématique ;
- une modification des comportements (fermeture des portes des chambres, ouverture des emballages stériles et tenue des échanges verbaux lors des transmissions ou de la visite médicale en dehors de la chambre de l'enfant) ;
- des modifications du matériel avec intégration de critères de choix fondés sur ses propriétés acoustiques lors de l'achat du matériel ;
- **la pratique assidue du peau à peau pour favoriser l'accès du nouveau-né à la voix de sa mère (ou de son père) dans un environnement « calme » et un rapprochement parental sur le lieu de soin.**

L'environnement visuel

L'exposition à la lumière influençant la mise en place des rythmes circadiens et l'organisation du sommeil, une protection de toute irradiation excessive par un contrôle de l'environnement lumineux est nécessaire. L'Académie américaine de pédiatrie préconise des niveaux d'exposition compris entre 10 et 600 lux. Le respect d'une alternance jour-nuit dans les unités de soins dans des intensités modérées dès 31 SA et l'apport de stimulations visuelles plus complexes à partir de 37 SA sont souhaitables. **L'utilisation de lumières indirectes, de protections oculaires lors des soins**, de « couvre-couveuses », permettent d'y parvenir en préservant une luminosité suffisante à la bonne réalisation des soins.

L'environnement olfactif

Il existe très peu de recommandations spécifiques pour les unités de soins. L'exposition aux odeurs hospitalières devrait être minimisée, notamment pour les produits vecteurs de stimulation du système trigéminal qui entravent l'accès à la « signature olfactive » de la mère : suppression de l'utilisation des produits odorants dont l'utilité n'est pas prouvée, choix à efficacité égale des produits les moins odorants pour des substances jugées essentielles pour les soins, **respect d'un temps de séchage suffisant pour les solutions hydro-alcooliques** qui sont la principale source d'odeur nosocomiale.

L'environnement humain

La place des parents

Dans les unités de soins, il existe une carence de stimulations d'origine parentale et notamment maternelle. La présence des parents est trop souvent limitée et l'ouverture des services de néonatologie aux parents reste variable en Europe. La présence des parents favorise des stimuli positifs mais leur intégration réelle en néonatologie reste un véritable défi. En effet, les conditions pour permettre aux parents de rester avec leur bébé ne sont pas réunies. L'architecture des unités n'est le plus souvent pas conçue pour accueillir les parents. La fonction des différents soignants est souvent centrée sur des tâches, les soignants restent les acteurs principaux autour du nouveau-né, les parents « aident ». Le défi est de recentrer les tâches sur le nouveau-né et sa famille. De plus, la perception de ce que signifie « implication dans les soins » est différente pour les parents et les soignants. Ainsi, la participation des parents se limite le plus souvent à des soins de « présortie ». Le passage en chambre mère-enfant juste avant la sortie rassure la mère sur ses capacités parentales.

Il a déjà été montré que la présence des parents en néonatologie favorise une sortie plus précoce vers le domicile. Les unités de néonatologie suédoises sont dans une dynamique de prise en charge du nouveau-né vulnérable, immature ou malade, avec sa mère, si possible avec ses deux parents, le plus précocement possible. Les parents jouent le rôle de « stabilisateurs » de leur enfant. L'organisation des soins à Stockholm est construite autour de ce concept. Une étude récente a pu montrer que ce modèle de prise en charge réduit la durée de l'hospitalisation de cinq jours et diminue le taux de dysplasie broncho-pulmonaire de façon significative.

Les stimulations biologiquement signifiantes (d'origine maternelle) procurent une meilleure stabilité physiologique et comportementale et/ou l'induction chez le nouveau-né de réponses adaptées. Il en va de même des stratégies de soins de développement qui recourent à des techniques d'enveloppement et de regroupement, de succion non nutritive, d'offre d'opportunités d'agrippement ou d'interactions mains-bouche, d'écoute de musique mono-instrumentale associée à la voix (plutôt féminine et surtout maternelle) jouée en direct et chantée à l'enfant, et de stimulations vestibulaires adaptées. La majorité de ces stimulations sont au mieux délivrées au cours du peau à peau.

Le portage en peau à peau

La prise en charge de type kangourou ou *Kangaroo Mother Care* est une méthode standardisée pour le nouveau-né prématuré ou de petit poids et s'appuie sur un contact peau à peau précoce et prolongé entre la mère et son enfant. L'objectif est de répondre de façon immédiate aux besoins de l'enfant. Cette prise en charge a été initiée à Bogota en 1978, puis a été répandue progressivement dans les unités de néonatologie sous forme de « séance de peau à peau » ou de « position kangourou ». Ses bénéfices pour l'enfant sont multiples (voir chapitre 9). Cette technique a sa place dans un environnement de haute technicité sans mettre en cause la sécurité des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale.

La nutrition et l'oralité

La nutrition en médecine néonatale est essentielle pour fournir des apports qualitatifs et quantitatifs adaptés et ainsi optimiser la croissance et le développement cérébral. La nutrition joue également un rôle dans l'émergence d'une relation mère-enfant. Le comportement alimentaire du prématuré est souvent très immature avec une fatigabilité, des difficultés de coordination de succion/déglutition avec la respiration, une immaturité de la musculature orale.

Les effets positifs de l'allaitement maternel sur le développement sont retrouvés de façon constante, ce qui implique, pour l'enfant prématuré, une présence importante de la mère. Elle assure aussi au bébé un environnement sensoriel plus propice à son développement et contribue à l'amélioration des performances cognitives à long terme. Les bénéfices sur le plan cognitif pour les enfants nés prématurément sont de l'ordre d'un gain de quatre à cinq points sur les échelles psychométriques, quelle que soit l'échelle utilisée. Une différence de cet ordre est très significative lorsque l'on se situe à l'échelle d'une population et justifie les politiques de soutien actif des mères pour allaiter leur nouveau-né prématuré. Les travaux de Nykvist ont montré des compétences chez les très grands prématurés pour la succion nutritive au sein. Les enfants ont des capacités orales avec réflexes de fouissement, de fixation intermittente au sein, de salves de succions dès 28 SA, et une capacité d'alimentation exclusive au sein possible dès 32 SA. Le portage kangourou a permis d'observer des tétées très fréquentes au sein, parfois plus que toutes les deux heures. Une échelle d'observation de la tétée a été mise au point, appelée *Preterm Infant Breastfeeding Behaviour Scale* (PIBBS). Le préalable indispensable à l'implantation de telles politiques est un travail de formation des équipes de soin. L'application du label « Hôpital Ami des Bébés » a été proposé pour mener un projet de « soins centrés sur la famille » avec soutien de l'allaitement maternel au niveau de l'obstétrique et de la médecine néonatale.

La protection du sommeil

Le sommeil est l'état neurocomportemental le plus fréquent chez le nouveau-né et ce d'autant plus qu'il naît prématurément. À 30 SA, les périodes d'éveil sont identifiées dans moins de 5 % du temps sur une période de 24 heures. Ce temps augmente progressivement jusqu'à 10 % vers 42 semaines. La privation de sommeil a des conséquences sur le cerveau en voie de développement. À titre d'exemple, on observe à l'âge adulte, chez les animaux privés de sommeil pendant la période de développement cérébral, une diminution de la densité des récepteurs cérébraux, des troubles de l'attention et du comportement, une diminution du volume cérébral. La privation de sommeil reste très fréquente dans les unités de néonatologie. Plusieurs stratégies ont montré le rôle essentiel que pouvaient jouer les parents dans la préservation du sommeil de leur bébé. Celle qui a été le mieux étudiée est le portage peau à peau : la durée de sommeil augmente de façon significative chez les bébés portés en

peau à peau par comparaison au sommeil dans l'incubateur. Par ailleurs, il a été montré que les bébés portés en peau à peau avaient une meilleure organisation du sommeil au voisinage du terme avec des périodes de sommeil calme plus longues et ainsi de meilleures capacités d'organisation et d'habituation.

Des stratégies individualisées (encadré 3.1)

Des stratégies fondées sur le soutien de l'allaitement maternel, le peau à peau, le soutien à la parentalité sont de véritables « outils » pour adapter l'environnement humain du bébé à son développement neurocomportemental. Au-delà

ENCADRÉ 3.1 Propositions de conditions architecturales et environnementales en soins intensifs et réanimation néonatale

Au niveau de l'unité

- Proximité immédiate de l'unité d'obstétrique, sur le même site.
- Accès contrôlé dans l'unité.
- Plateau technique biologique, radiologique et échographique accessible.
- Circuits propres et sales distincts et bien identifiés.
- Traitement de l'air adapté avec une filtration « haute efficacité » et à pression équilibrée (soufflage = extraction), avec un renouvellement horaire de l'air de six à sept volumes.
- Température de 22 à 26 °C avec humidité de 30 à 60 %.
- Sols, murs, plafond peu réverbérants (bilan acoustique).
- Espaces dédiés aux parents, espaces dédiés aux soignants, espaces administratifs.
- Portes des locaux avec dispositifs destinés à en éviter le claquement.
- Protection des locaux vis-à-vis des bruits extérieurs au bâtiment.

Au niveau de l'enfant

- Privilégier les chambres simples.
- Espace minimum en chambre multiple autour de l'enfant[1] :
  - 11,2 m^2 avec distance minimale entre deux incubateurs de 2,5 m ;
  - possibilité de chambre individuelle, où au moins un parent peut rester dormir, avec une surface minimum de 16 m^{2};
  - chambre double avec une surface minimum de 32 m^2.
- Dispositifs médicaux suffisants autour de chaque enfant (équipement électrique, gazeux, monitoring et perfusion).
- Ameublement pour favoriser la présence des parents (lit, chaise adaptée…).
- Hygiène des mains possible et accessible auprès de chaque enfant.
- Réduction du bruit autour de l'enfant :
  - supprimer les sources sonores non indispensables (téléphone, niveau d'alarme…) ;
  - agir sur les niveaux sonores identifiés (éviter les bruits d'impact et les conversations à voix haute…) ;
  - privilégier la transmission des données entre équipes dans un local isolé ;
  - mettre en place au sein des services une période de calme quotidienne selon une plage horaire ;
  - utiliser des afficheurs lumineux des niveaux sonores en mettant en place des stratégies évitant toute habituation et rappelant leur utilité aux équipes soignantes.
- Réduction de la stimulation lumineuse inappropriée :
  - adaptation de la lumière ambiante autour de l'enfant, de dix à 600 lux ;
  - sources lumineuses pour les soignants et les parents :
  - *pour les parents* : luminosité douce mais suffisante pour avoir des activités à côté de leur enfant (lecture par exemple),
  - *pour les soignants* : plusieurs types de luminosité en fonction de la tâche effectuée (lumière directe, lumière du jour, lumière de précision) ;
  - respect d'une alternance jour-nuit dans des intensités modérées dès 31 SA ;
  - apport de stimulations visuelles plus complexes à partir de 37 SA.
- Prise en compte de la stimulation olfactive :
  - suppression de l'utilisation des produits odorants dont l'utilité n'est pas prouvée ;
  - choix à efficacité égale des produits les moins odorants pour des substances essentielles pour les soins ;
  - respect d'un temps de séchage suffisant pour les solutions hydro-alcooliques.

Au niveau des parents

- Sensibiliser et informer les parents sur les capacités auditives, visuelles, olfactives, tactiles, vestibulaires de leur enfant.
- Impliquer les parents dans une démarche de maîtrise de l'environnement sensoriel de leur enfant (réduction des niveaux d'intensité…).
- Encourager les parents à interagir avec leur enfant : parler directement de manière adaptée à leur enfant (voix douce, environnement calme, idéalement au cours du peau à peau).
- Accueillir et faire participer les parents auprès de leur enfant, avec un soutien psychologique adapté.

[1] Recommandations américaines.

de ces approches, visant à ne pas séparer un nouveau-né de sa mère – de son père et de sa cellule familiale – plusieurs modèles ont été structurés, et évalués pour la plupart, pour favoriser la présence des parents dans les unités de néonatologie afin de les soutenir et de les aider à améliorer le développement de leurs enfants. Ces modèles offrent des supports d'intégration des parents qui doivent être recommandés. C'est le cas de la démarche NIDCAP (*Neonatal Individualized Developmental Care Assessment Program*), du programme formalisé MITP (*Mother Infant Transaction Program*) qui visent à réduire le stress parental en unités de soins intensifs par des interventions répétées de soutien, ou d'autres interventions familiales précoces en cours d'évaluation. Un autre modèle intéressant, mais dont les effets ont été très peu évalués, est le soutien au développement sensorimoteur développé par Bullinger, qui repose sur la prise en compte de l'interaction entre l'enfant et son environnement.

Conclusion

Des recommandations françaises sur l'architecture en néonatologie sont en cours de rédaction par le groupe GREEN (Groupe de Réflexion et d'Évaluation de l'Environnement du Nouveau-né) de la SFN (Société Française de Néonatologie) car les recommandations américaines ne peuvent être transposées directement en France ou en Europe dans leur intégralité. Elles pourraient permettre aux équipes qui souhaitent rénover leur unité ou intégrer un nouvel hôpital de s'appuyer sur elles pour obtenir l'environnement le plus adapté pour les enfants dont elles ont la charge.

Pour en savoir plus

Graven SN. Early neurosensory visual development of the fetus and newborn. Clin Perinatol 2004 ; 31 : 199–216.

Lasky RE, Williams AL. Noise and light exposures for extremely low birth weight newborns during their stay in the neonatal intensive care unit. Pediatrics 2009 ; 123 : 540–6.

Liu WF, Laudert S, Perkins B, et al. The development of potentially better practices to support the neurodevelopment of infants in the NICU. J Perinatol 2007 ; 27(Suppl 2) : S48–74.

Ludington-Hoe SM, Ferreira C, Swinth J, Ceccardi JJ. Safe criteria and procedure for kangaroo care with intubated preterm infants. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2003 ; 32 : 579–88.

Ortenstrand A, Westrup B , Broström EB, et al. The Stockholm Neonatal Family Centered Care Study : effects on length of stay and infant morbidity. Pediatrics 2010; 125 : e278–285

White RD. Individual rooms in the NICU – an evolving concept. J Perinatol 2003 ; 23(Suppl 1) : S22–4.

White RD, Smith JA, Shepley MM. Recommended standards for newborn ICU design, eighth edition. J Perinatol 2013 ; 33(Suppl 1) : S2–16.

Chapitre 4

Hygiène en réanimation et soins intensifs néonatals

É. Laprugne-Garcia, A. Vincent

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Le nouveau-né présente une sensibilité particulière à l'infection. Son système immunitaire est d'autant plus immature que son âge gestationnel est faible. Une infection nosocomiale (IN) peut être d'origine exogène, par transmission croisée et surtout manuportée à l'occasion de soins, en particulier invasifs. Elle peut également être endogène à partir de la flore cutanée ou digestive. La durée de séjour est un facteur de risque supplémentaire. Du fait de ces facteurs de risque (figure 4.1), la prévention du risque infectieux en néonatologie repose sur la mise en place et l'application de bonnes pratiques d'hygiène tout en tenant compte des spécificités des prématurés et des soins qui leur sont nécessaires.

Les précautions d'hygiène

Les mesures préventives portent sur le respect des précautions standard.

L'hygiène des mains

L'hygiène des mains du personnel, avant et après chaque contact avec le nouveau-né, est essentielle, avec en priorité

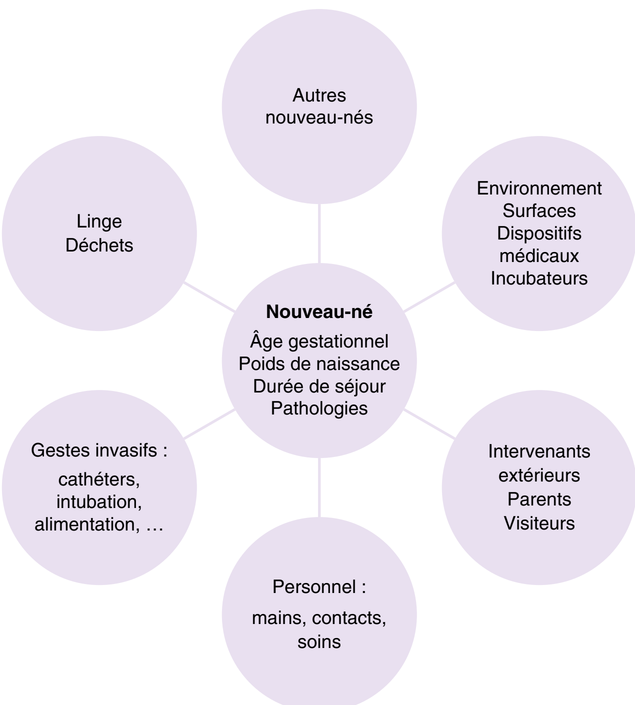


Figure 4.1
Facteurs de risques pour le nouveau-né.

l'utilisation des produits hydro-alcooliques (PHA), ainsi que l'absence de tout bijou. Ces mesures permettent d'éviter non seulement la transmission croisée entre les enfants, mais également l'auto-contamination chez un même enfant (réservoir digestif ou cutané vers le site d'insertion du cathéter par exemple).

Les visites des familles

Elles doivent être encouragées mais strictement encadrées par l'équipe soignante. Lors du premier entretien avec la famille, il faut expliquer les principales règles de prévention à observer et leur demander de déclarer à l'équipe les maladies infectieuses dont ils sont affectés. Ils réaliseront une hygiène des mains, dès l'entrée dans le service et lors des contacts avec leur enfant. La présence d'affaires personnelles (téléphone portable par exemple) sera limitée. Les mesures imposées aux parents ne doivent pas être plus contraignantes que celles respectées par les soignants.

La protection individuelle

En ce qui concerne les autres précautions standard (figure 4.2), **le port de gants et/ou de surblouse à usage unique**, est à mettre en place dès qu'il y a contact ou risque de projection avec des liquides biologiques (selle, urine, sang). **Le masque** est porté en cas de risque de projection avec des liquides biologiques, associé à des lunettes de protection selon le geste. Il est également recommandé de porter un masque pour les professionnels et la famille, en période hivernale lorsque la prévalence du portage et des infections virales est élevée.

La vaccination

En néonatologie (grippe, rougeole, coqueluche, varicelle) elle doit être fortement recommandée pour tous les soignants. Elle doit concerner également les parents.

La technique du peau à peau

Pour cette technique, on recommandera de respecter les précautions standard et les règles d'hygiène de base : hygiène corporelle quotidienne, tenue propre changée quotidiennement, hygiène des mains, ongles courts et propres, masque si symptomatologie ORL ou en période hivernale. Toute infection, notamment cutanée, sera signalée à l'équipe.

1. Hygiène des mains

– entre deux patients,

– entre deux activités,

– après le retrait des gants.

2. Protection individuelle

Port de gants

- si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre (hémoculture, pose et dépose de voie veineuse, chambre implantable, prélèvement sanguin...) et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillés, etc. ;

- lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions.

Les gants doivent être changés entre deux patients, deux activités.

Surblouse, lunettes, masque

- si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie, manipulation de matériel et linge souillés ...).

3. Prévention des AES (accidents d'exposition au sang)

Si contact avec du sang ou des liquides biologiques

- après piqûre, blessure : lavage et antisepsie au niveau de la plaie;

- après projection sur muqueuse (conjonctive) : rinçage abondant.

4. Gestion de l'environnement

Matériel souillé

- matériel piquant tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage sans manipulation ce matériel dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié ;

- matériel réutilisable : manipuler avec précautions ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine ;

- vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien appropriée (stérilisation ou désinfection) avant d'être réutilisé.

Surfaces souillées

Nettoyer puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 12° chl fraîchement diluée au 1/10 (ou tout autre désinfectant approprié) les surfaces souillées par des projections ou aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine.

Transport de prélèvements biologiques, de linge et de matériels souillés

Les prélèvements biologiques, le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage étanche, fermé.

Source : Circulaire DGS/DH -N° 98/249 du 20 avril 1998

Vous toussez, vous éternuez ?

- ✓ couvrez-vous le nez et la bouche avec un mouchoir en papier ou toussez et éternuez dans le haut de votre manche mais pas dans vos mains !
- ✓ jetez votre mouchoir en papier dans la poubelle la plus proche,
- ✓ lavez-vous systématiquement les mains à l'eau et au savon, ou désinfectez-les par friction avec un produit hydro-alcoolique,
- ✓ portez un masque chirurgical pour protéger les autres en cas de contact rapproché.

Hygiène respiratoire ou «cough etiquette»

Figure 4.2

Précautions standard.

Les « doudous »

Ils sont un réservoir potentiel de bactéries comme n'importe quel objet du quotidien. Leur nombre doit être limité. Ils doivent être lavables en machine ou en matière plastique facilement nettoyable.

L'alimentation entérale

Le lait est un milieu riche en germes. La préparation, la conservation et le transport des seringues doivent garantir une qualité maximale sur le plan microbiologique. Le respect de la chaîne du froid est impératif. Il est nécessaire de réaliser une hygiène des mains par friction avec un PHA avant toute manipulation des connexions (sonde, tubulure, seringue). Pour une alimentation entérale au pousse-seringue, le changement de la seringue et de la tubulure sera systématique toutes les quatre heures au moins. Le lait maternel est le lait de référence pour ses qualités nutritives et immunologiques. Des conseils doivent être donnés à la maman pour le recueil : hygiène corporelle, hygiène lors du recueil, ainsi que pour la conservation et le transport.

Le cathéter veineux central

Le recours à la mise en place d'un cathéter veineux central (CVC) est fréquent en néonatologie. Cette procédure invasive est essentielle pour la prise en charge des nouveau-nés, notamment pour l'administration de la nutrition parentérale ou de certains médicaments. Selon le rapport des résultats 2012 du réseau Néocat de surveillance des cathéters veineux centraux en néonatologie, les IN liées aux CVC sont responsables d'une importante morbidité et mortalité. L'origine de l'infection peut être la zone d'insertion cutanée du cathéter ou une contamination lors des manipulations de ligne. La pose d'un cathéter central doit être effectuée avec des méthodes d'asepsie chirurgicale. Pour les soins infirmiers, la qualité de la préparation cutanée, ainsi que la manipulation des raccords est essentielle, tout en respectant les protocoles du service et les produits antiseptiques recommandés.

L'aspiration trachéale

Pour l'aspiration trachéale, les gestes sont réalisés dans le respect des précautions standard : hygiène des mains avec un PHA, port de gants à usage unique, protection de la tenue et du visage s'il y a un risque de projection de liquide biologique.

Les autres dispositifs médicaux

Ils constituent également un réservoir potentiel de germes. Ils doivent être si possible à usage unique et dédiés à un patient unique. En cas d'usage partagé (stéthoscope, thermomètre, pèse-bébé…), le dispositif médical doit être nettoyé et désinfecté ou stérilisé entre deux utilisations selon le niveau de désinfection requis.

L'environnement des soins

Le bionettoyage (nettoyage et désinfection) est réalisé quotidiennement. Toutes les surfaces horizontales et verticales (chariot de soins, rangements, tablette…) et matériels électroniques (scope, pousse-seringue électrique…) doivent être nettoyés et désinfectés. Les paillasses de préparation des soins sont désinfectées avant et après chaque utilisation. Le sol sera nettoyé au minimum une fois par jour, et plus si souillures.

L'entretien des incubateurs

La réalisation d'un **entretien quotidien des incubateurs** diminue le risque de transmission de micro-organismes d'un enfant à l'autre. L'utilisation d'un produit détergent-désinfectant est un compromis entre efficacité, toxicité et compatibilité avec les plexiglas de l'incubateur. L'entretien à fond est réalisé au changement de l'incubateur. Il peut être recommandé d'utiliser la méthode vapeur qui présente des avantages comme la suppression des produits chimiques et du risque toxique potentiel. Le local de stockage des incubateurs doit faire l'objet d'un plan d'entretien, des housses pour le stockage sont prévues ainsi qu'une traçabilité.

L'organisation des soins

Elle constitue un pilier de la prévention, fondée sur l'harmonisation des procédures de soins avec mise en place de **protocoles écrits** et d'**audits de pratiques**. La formation et l'information du personnel soignant sont également primordiales.

Conclusion

La prévention du risque infectieux en néonatologie, du fait de sa complexité et des multiples acteurs, doit reposer sur la généralisation et le rendu obligatoire de ces mesures

de prévention efficaces. Le respect des précautions standard doit être une règle absolue ainsi que l'organisation et l'architecture du service, l'hygiène de l'environnement et des incubateurs, le respect d'une politique pour les antiseptiques, le respect des règles d'asepsie pour les soins techniques comme les soins sur les cathéters, l'alimentation entérale et parentérale.

Pour en savoir plus

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons; Juillet 2005. p. 115. Paris, http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/MIC-Ra-BIB.pdf.

Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013 du ministère des Affaires sociales et de la Santé, Haut conseil de la Santé publique (HCSP). Paris. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante-_pdf.pdf : 52 p.

Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins Sud-Ouest (CClin Sud-Ouest). Utilisation des tire-lait en milieu hospitalier; 2008. p. 3. Bordeaux, http://www.cclin-sudouest.com/aviscclin/avis_tire-lait.pdf.

Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins Paris Nord (CClin Paris Nord). Rapport des résultats 2012 du réseau Néocat de surveillance des cathéters veineux centraux en néonatologie; Juillet 2013. Paris, http://www.cclinparisnord.org/NEOCAT/2012/NEOCAT12_Rapport.pdf.

Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins Sud-Est (CClin Sud-Est). Antenne régionale Rhône-Alpes de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin Rhône-Alpes). Les mesures d'hygiène en néonatologie : fiches pratiques. In : L'entretien des incubateurs en service de néonatologie; Novembre 2011. p. 3. Lyon; http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Antennes/RA/Documents&outils/neonatologie/Entretien_incubateurs.pdf.

Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins Paris Nord (CClin Paris Nord). Entretien des incubateurs; 2002. p. 38. Paris, http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinParisNord/2002_maternite_CCLIN.pdf.

Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins Sud-Est (CClin Sud-Est). Antenne régionale Rhône-Alpes de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin Rhône-Alpes). Les mesures d'hygiène en néonatologie : fiches pratiques; Novembre 2011. Lyon, http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Antennes/RA/Documents&outils/Fiches_pratiques_neonatologie.html.

Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins Sud-Ouest (CClin Sud-Ouest). Hygiène en néonatologie, 1997. p. 17. Bordeaux, http://www.cclin-sudouest.com/recopdf/neonatp.pdf.

Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins Sud-Est (CClin Sud-Est). Programme StopRisk. http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/stoprisk/index.html.

Circulaire DGS/DH - N° 98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé du ministère de l'Emploi et de la Solidarité. http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/1998/Circulaire/200498.pdf : 15 p.

Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF). Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN). Guide des bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux; 1998. p. 117. Paris, http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere_Sante/1998_desinfection_ministere.pdf.

Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Antisepsie de la peau saine pour la mise en place de cathéters vasculaires, la réalisation d'actes chirurgicaux et les soins du cordon chez le nouveau-né âgé de moins de trente jours et le prématuré; Janvier 2011. p. 6. http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_avis-antisepsie-enfant-janvier-2011.pdf.

Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant; Mai 2007. p. 48. http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_bonnes-pratiques-antisepsie-enfant-2007.pdf.

Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Surveiller et prévenir les infections associées aux soins; Septembre 2010. p. 175. http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf.

Chapitre 5

Prévention et prise en charge de la pathologie iatrogène

I. Ligi

PLAN DU CHAPITRE

L'épidémiologie de la iatrogénie en néonatologie

Définition

D'après la Conférence nationale de Santé (1996), la iatrogénie a pour définition « toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence ». Cependant, plusieurs définitions sont couramment utilisées (figure 5.1), modifiant ainsi l'interprétation des résultats des différentes études.

Incidence

Le tableau 5.1 résume les études les plus récentes. Une enquête nationale transversale (non ciblée sur la néonatologie) réalisée en 2005 a estimé la densité d'incidence des événements iatrogènes (EI) graves en néonatologie à 8,9 pour 1000 jours d'hospitalisation.

Nature

L'épidémiologie des EI par catégorie est propre à chaque service. Classiquement, les infections nosocomiales (IN) et les événements respiratoires sont les plus sévères, en particulier les extubations accidentelles (EA). Les erreurs médicamenteuses et les événements cutanés sont fréquents mais en général mineurs. Les événements les plus évitables sont médicamenteux, respiratoires et cutanés.

Les infections nosocomiales

Elles sont détaillées dans un chapitre spécifique (voir chapitre 104).

Les événements respiratoires

Les principaux EI respiratoires sont secondaires aux mobilisations accidentelles des prothèses, sonde d'intubation (SIT) ou drains thoraciques.

Les **extubations accidentelles** (EA) constituent des événements graves qui nécessitent une réintubation en conditions d'urgence dans plus de la moitié des cas et sont statistiquement associées à un allongement de la durée d'hospitalisation. Les taux d'EA classiquement retrouvés en réanimation néonatale sont de 12 à 20 pour mille jours de ventilation. Ces taux, élevés, sont liés aux difficultés de fixation des SIT chez le nouveau-né généralement peu sédaté. La prévention des EA passe par une surveillance stricte du positionnement des SIT et par la mise en place de protocoles sur leur gestion (fixation rigoureuse, aspirations limitées, vérification systématique des repères d'insertion).

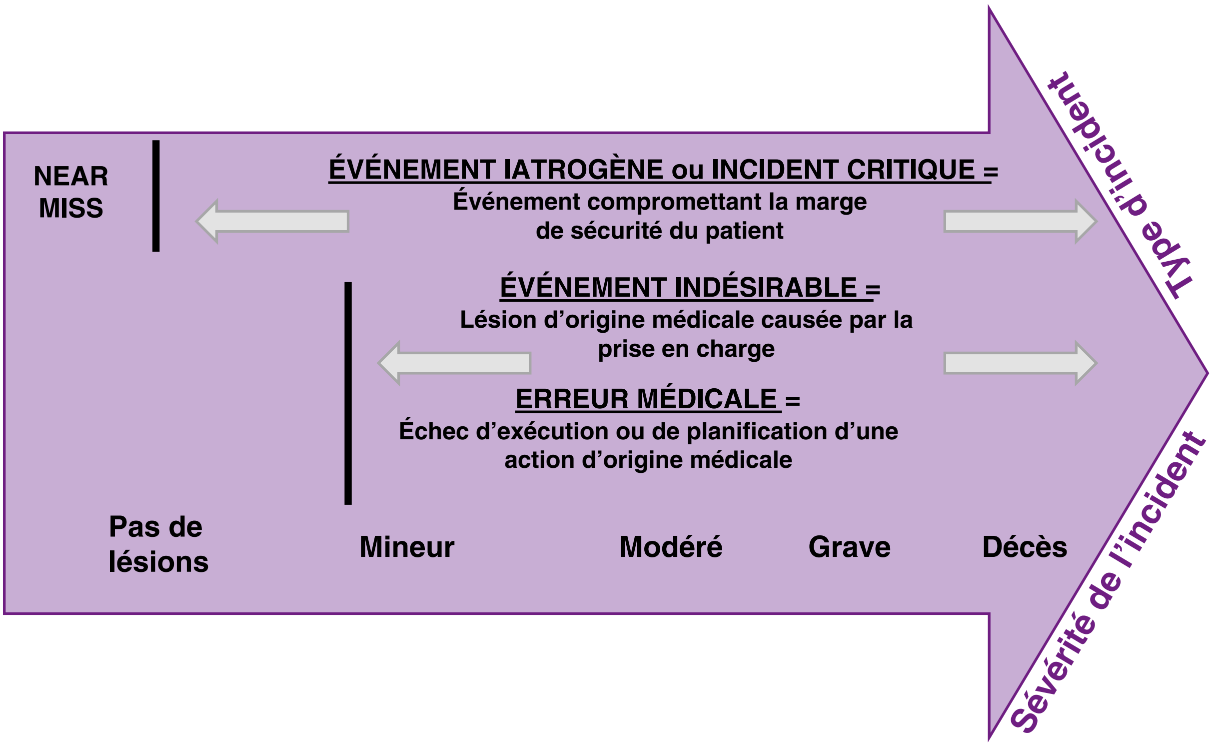


Figure 5.1
Principales définitions de la iatrogénie en littérature.

Tableau 5.1 Épidémiologie de la iatrogénie en unités de soins intensifs néonatals.

Référence	Type d'étude	Population	Caractéristique du recueil	Définition utilisée	Résultats		
					Incidence/n reports	**Sévérité**	**Évitabilité**
Frey Suisse 2000	Prospective 1 an	Monocentrique 467 admissions (56 % nouveau-nés)	Anonyme, non punitif	Incident critique	0,45 IC par admission	30 %	Non décrit
Suresh USA 2004	Prospective 1re phase : 17 mois 2e phase : 10 mois	54 NICU	Anonyme, non punitif, volontaire, externe via Internet, texte libre (phase 1), texte structuré (phase 2)	Erreur médicale, événement indésirable (ou adverse)	1230 rapports	27 %	Non décrit
Kanter USA 2004	Rétrospective 1 an	66 146 prématurés	Dossiers de soins	Erreur médicale	1,2 % des prématurés	Non décrit	Non décrit
Sharek USA 2006	Transversale, rétrospective	749 dossiers 15 NICU	Ciblé, grille de recherche	Événement indésirable (ou adverse)	0,4 par patient	40 %	56 %
Ligi France 2008	Prospective 8 mois	Monocentrique 388 nouveau-nés	Anonyme, non punitif, volontaire	Événement iatrogène	25,6 EI ‰ jours d'hospitalisation 0,69 EI par patient	29 %	34 %
Kugelman Israël 2008	Prospective 1re phase : 3 mois 2e phase : 3 mois	4 NICU 697 nouveau-nés	Anonyme, report par un spécialiste de la iatrogénie	Événement iatrogène, erreur médicale	20,2 EI ‰ jours d'hospitalisation 0,4 IE par patient	48,5 %	83 %
Snidjers Pays-Bas 2008	Prospective 1 an	8 NICU, 1 PICU 3859 nouveau-nés	Anonyme, volontaire, non punitif	Incident critique	1,25 IC par admission	1,4 %	Non décrit

NICU : unité de réanimation néonatale, PICU : unité de réanimation pédiatrique. EI : événement iatrogène. IC : incident critique
Adapté de Ligi et al. In : Buonocore G, editor. Neonatology A practical approach to neonatal diseases: Springer-Verlag ; 2012 : 168-172.

À l'inverse, l'enfoncement accidentel et le **mauvais positionnement** des sondes d'intubation peuvent entraîner des atélectasies, des emphysèmes localisés ou des pneumothorax.

Les **lésions liées à l'intubation** sont rares mais graves. Les sténoses trachéales ou laryngées, les perforations pharyngo-œsophagiennes (incidence de 0,1 % en réanimation néonatale), gastriques ou trachéales et les érosions septales nasales sont les lésions iatrogènes les plus décrites. Les principaux facteurs de risques sont le faible poids de naissance, le nombre de tentatives et les difficultés d'intubation, l'utilisation des sondes à ballonnet et, dans le cas des sténoses, la durée de ventilation.

Les événements médicamenteux

Les erreurs médicamenteuses (EM) sont des événements fréquents mais dans la majorité des cas mineurs. L'incidence réelle est difficile à estimer et varie largement avec la méthodologie des études et les définitions employées : elle peut varier de 5 à 15 % des admissions. Les erreurs de dose qui surviennent durant les phases de prescription et d'administration sont les plus fréquentes. En néonatologie, les erreurs de type 10 voire 100 fois la dose sont communes, favorisées par l'utilisation de formes galéniques adultes pour des doses prescrites très faibles d'une part, mais aussi liées à des erreurs de programmation des pompes de perfusion et seringues électriques d'autre part. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les morphiniques, les analeptiques respiratoires, le chlorure de potassium et les antibiotiques. L'inexpérience et la surcharge de travail sont les deux principaux facteurs de risque.

Les lésions cutanées iatrogènes

Elles sont détaillées dans un chapitre spécifique (voir chapitre 114).

Les événements iatrogènes liés aux cathéters centraux

L'incidence de ces événements est estimée à 10 pour 1000 jours-cathéter. Outre les retraits accidentels, les occlusions et diffusions sous-cutanées sont les incidents les plus fréquents. L'incidence des événements graves est estimée à 1,3 pour 1000 jours-cathéter. Il s'agit avant tout de thromboses vasculaires. Les épanchements péricardiques ou pleuraux sont des complications classiques mais rares.

La prévention de la iatrogénie

Prévention générale : la gestion du risque (voir également chapitre 6)

L'amélioration de la qualité des soins et la sécurisation de notre système de santé sont actuellement une priorité de santé publique et une obligation institutionnelle. Elles nécessitent une démarche institutionnelle volontaire, participative et pluridisciplinaire dont l'objectif est le développement d'une culture de la sécurité. Trois étapes sont essentielles dans la mise en place d'un programme de gestion du risque (figure 5.2) : l'identification, l'analyse des causes et enfin le développement de stratégies de prévention.

Identification du risque : les systèmes de recueil

La mise en place d'un système de recueil des EI est un préalable indispensable puisque celui-ci constitue un système d'alerte et d'évaluation des mesures implémentées. Deux méthodes de recueil sont classiquement utilisées (tableau 5.2). Les systèmes de recueil prospectif ont largement démontré leur supériorité sur les méthodes rétrospectives (revue de dossiers de patient avec transmission aux administrations centrales d'un rapport sur les événements graves ou système obligatoire). Par ailleurs, plusieurs études ont souligné l'importance d'un recueil non punitif, anonyme, en temps réel afin d'améliorer l'exhaustivité.

L'enquête et l'analyse des causes de l'événement

De multiples facteurs interviennent dans la séquence d'événements qui aboutissent à un EI. Classiquement décrite comme un « fromage suisse », la survenue d'un incident est liée à la coïncidence dans le temps et l'espace d'erreurs et de défaillances multiples avec échec des différents systèmes de vigilance. Les erreurs humaines peuvent contribuer ou causer directement l'événement de façon active ou latente (points de faiblesse de l'organisation qui concourent à la survenue de l'EI par leur non-détection). Les défaillances actives peuvent être une mauvaise interprétation, des erreurs d'attention ou de mémoire, une méconnaissance, rarement une violation intentionnelle des procédures. Les facteurs favorisants peuvent être individuels (santé, manque de compétence, fatigue), collectifs (manque de communication, défaut de supervision), environnementaux (équipement

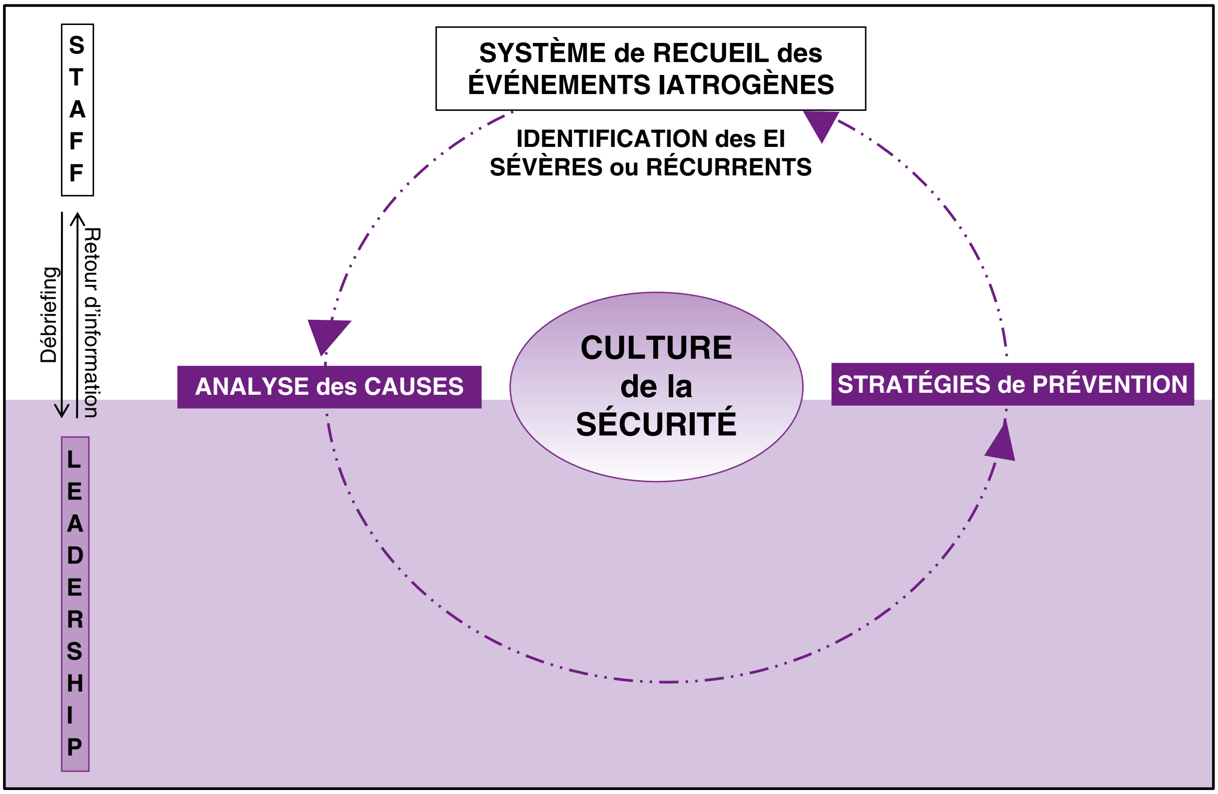


Figure 5.2

Organisation de la gestion du risque.

Adapté de Ligi et al. In : Buonocore G, editor. Neonatology-A practical approach to neonatal diseases : Springer-Verlag ; 2012 : 168–172.

Tableau 5.2 Avantages et inconvénients des systèmes de recueil mandatoires et volontaires.

Type de recueil	Obligatoire	Volontaire
Type d'évaluation	**Rétrospective, revue de dossiers**	**Prospective**
Événements iatrogènes graves	Oui (erreurs)	Oui
Événements iatrogènes fréquents	Non	Oui
Near miss	Non	Possible
Estimation	Sous-estimation	Correcte
Avantages		Identification des EI évitables Évaluation des mesures de prévention Processus éducatif
Inconvénients	Absence de réactivité	Consommation de temps Sous-report

défaillant) ou liés aux conditions de travail (charge de travail, protocoles). Les facteurs de risque intrinsèques au patient sont le faible âge gestationnel et le faible poids de naissance, inversement corrélés non seulement à la survenue mais aussi à la multiplicité et à la gravité des EI. Les prématurés de moins de 28 SA et entre 28 et 32 SA ont respectivement 3,4 et 1,7 fois plus de risque de présenter un EI au cours de leur hospitalisation que les nouveau-nés à terme.

Une enquête est nécessaire lors d'EI graves ou récurrents. L'analyse des causes peut se faire par débriefing individuel au cours d'un processus structuré, confidentiel, non menaçant et proche de l'EI. L'objectif est de déterminer les facteurs humains et de système qui ont contribué à l'EI en disséquant les événements : comprendre pour apprendre de nos erreurs et mettre en place des actions d'amélioration.

Le contrôle du risque et les stratégies de prévention

Le développement d'une culture de la sécurité est fondé sur une volonté forte de l'encadrement afin de convaincre que la iatrogénie n'est pas inévitable et peut être prise

en compte pour améliorer la qualité des soins. Les programmes de gestion du risque s'appuient sur une organisation collective interne composée de référents médicaux et paramédicaux, épaulée par une aide méthodologique et statistique externe. Les référents assurent le retour d'information, la communication et la promotion des stratégies de prévention. Différentes procédures de soins et managériales peuvent être mises en œuvre : formations médicales et paramédicales, réunions spécifiques sur le thème du risque, audits, *benchmarking*, rédactions de protocoles de soins standardisés qui reposent sur les recommandations et consensus internationaux.

Par ailleurs, l'information des familles en toute transparence est capitale lors de la survenue d'un EI.

La prévention des infections nosocomiales

La prévention des IN se fonde sur la mise en place de bonnes pratiques classiquement décrites dans la littérature :

- améliorer l'hygiène des mains (figure 5.3). Le manuportage étant le principal responsable de la propagation microbienne, le lavage des mains reste donc le moyen le plus simple et le plus efficace de prévention des IN ;
- prévenir les infections sur cathéters et en améliorer leur diagnostic (figures 5.4 et 5.5) ;
- limiter les procédures invasives, les effractions cutanées et les prothèses ;
- **améliorer la gestion des antibiothérapies dès la naissance**. Les antibiothérapies non nécessaires et prolongées à large spectre sont clairement associées à la sélection de bactéries multi-résistantes et à la survenue d'infections fongiques ;
- former et informer le personnel soignant mais aussi les parents. L'éducation du personnel constitue la pierre angulaire de la lutte contre les IN ;
- surveiller les IN et collaborer avec le CLIN (Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales).

La prévention des erreurs médicamenteuses

L'objectif est d'administrer le bon médicament, sous la bonne forme, au bon malade, au bon moment, à la bonne dose, par la bonne voie et avec la bonne documentation. Les stratégies pour réduire les erreurs à **l'étape de la prescription** sont :

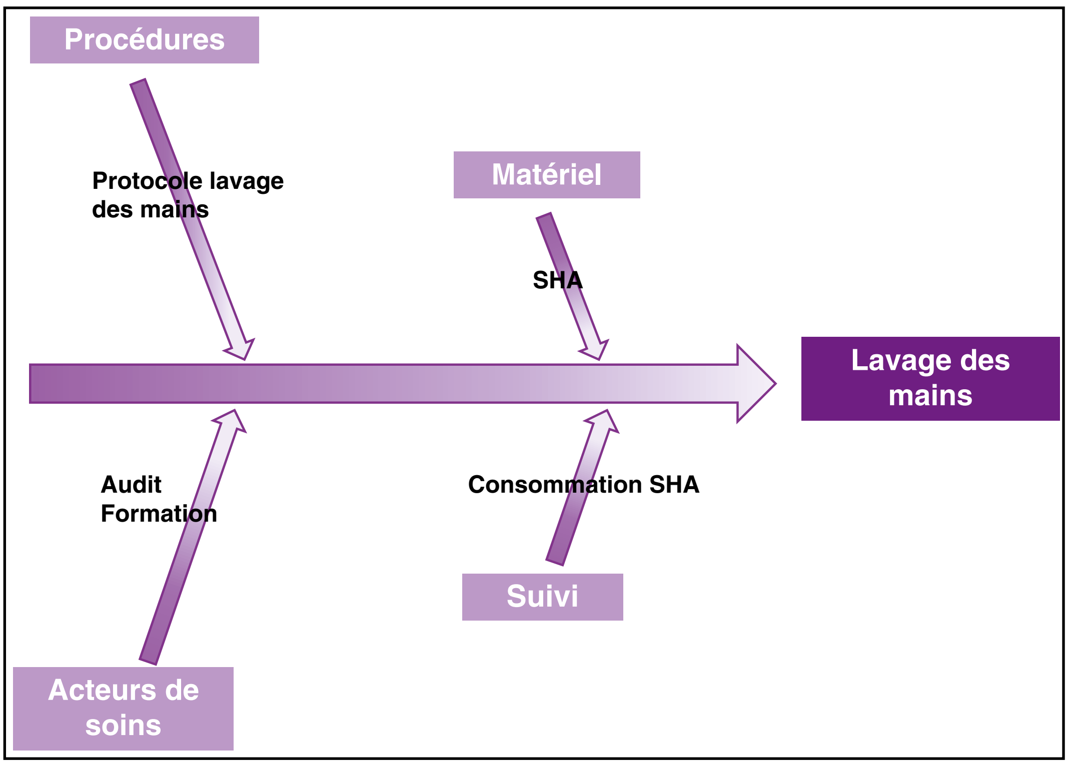


Figure 5.3
Propositions d'intervention pour améliorer le lavage des mains.
SHA : soluté hydro-alcoolique.

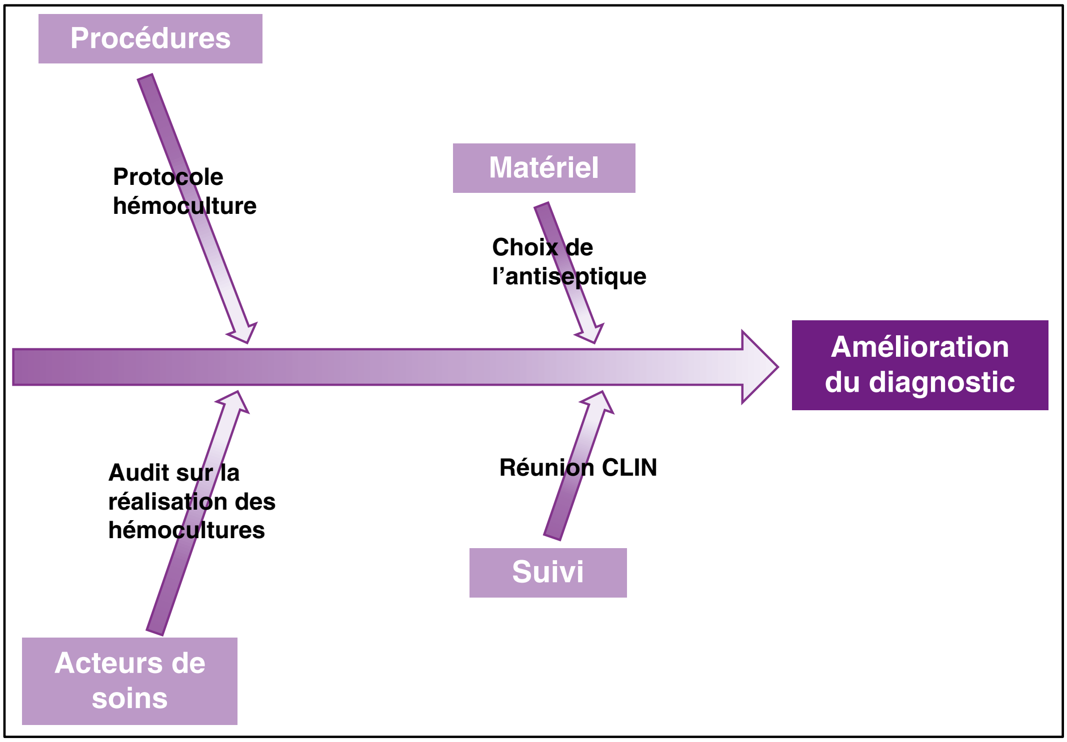


Figure 5.4

Propositions d'intervention pour améliorer le diagnostic des bactériémies sur cathéter.

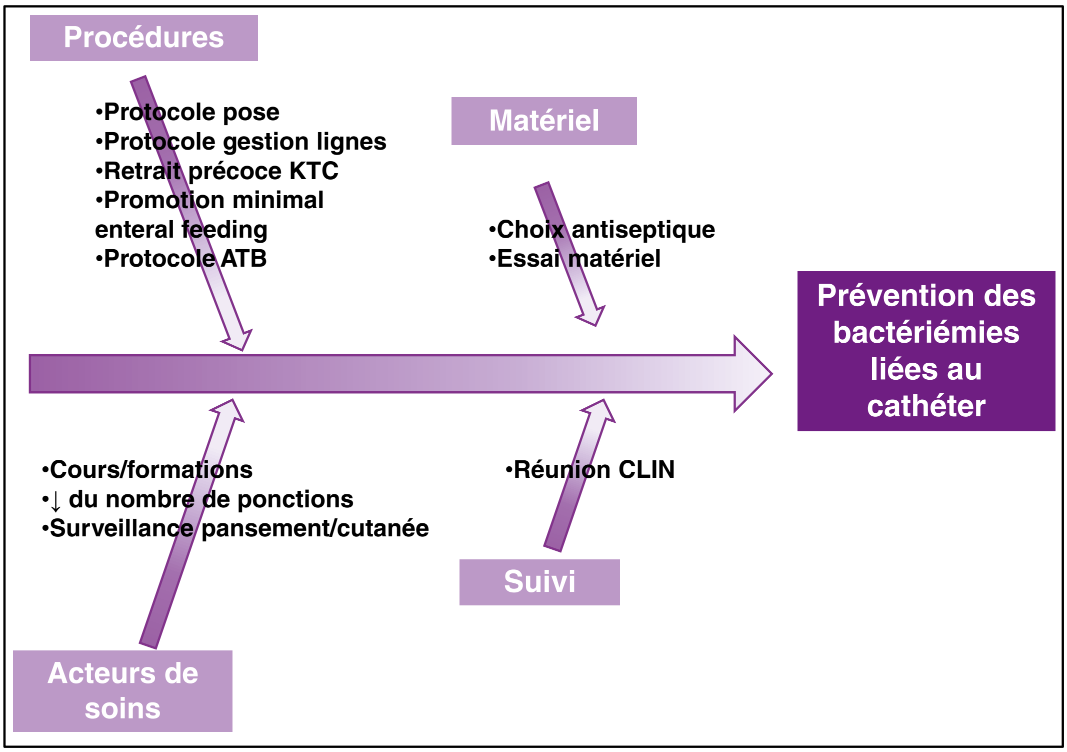


Figure 5.5

Propositions d'intervention pour prévenir les bactériémies liées au cathéter.
ATB : antibiothérapie, KTC : cathéter central.

- l'éducation et la formation du personnel médical ;
- l'amélioration des conditions de prescription (environnement calme) ;
- le développement de référentiels de dose ;
- l'utilisation de logiciels d'aide à la prescription informatisée (LAP). Les LAP pourraient prévenir 66 % des EM. Cependant, ces logiciels ont généré d'autres types d'erreur et le bénéfice de leur utilisation n'est pas encore totalement démontré.

Les stratégies pour réduire les erreurs au **stade de préparation** sont :

- l'utilisation de standards de concentration pour les médicaments à haut risque (sédation, insuline, amines vasopressives) ;
- la limitation des doubles dilutions ;
- la proscription du stockage de médicaments au conditionnement proche.

Les stratégies pour réduire les erreurs au **stade d'administration** sont :

- les pompes de type *smart* en cas de perfusion continue ;
- la restriction des prescriptions verbales aux situations d'urgence et la limitation des prescriptions écrites à la main ;
- la double vérification à chaque étape-clé du processus de dispensation (dilution, programmation des pompes de perfusion) en particulier pour les médicaments à potentiel toxique (sédation, insuline, anticoagulant, potassium) ;
- l'identification stricte des seringues.

Enfin, la collaboration étroite avec un pharmacien a démontré son efficacité dans la prévention des EM.

Pour en savoir plus

Ligi I, Arnaud F, Jouve E, et al. Iatrogenic events in admitted neonates : a prospective cohort study. Lancet 2008 ; 371 : 404–10.

Ligi I, Millet V, Sartor C, et al. Iatrogenic events in neonates : beneficial effects of prevention strategies and continuous monitoring. Pediatrics 2010 ; 126 : e1461–8.

Ligi I, Tardieu S, Millet V, Simeoni U. Risk Management. In : Buonocore G, editor. Neonatology A practical approach to neonatal diseases. Verlag : Springer ; 2012. p. 168–72.

Chapitre 6

Qualité des soins, évaluation des pratiques professionnelles et démarche qualité en réanimation néonatale

S. Hays

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

En 2009, la loi HPST définissait le Développement Professionnel Continu (DPC) : « Le développement professionnel continu a pour objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Il constitue une obligation pour les médecins. »

Le DPC reprend l'ancienne Formation Médicale Continue (FMC) en intégrant l'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). Il s'agit de la formalisation d'exigences multiples mais fondatrices de l'exercice médical : l'actualisation des connaissances et leur transposition dans les pratiques via leur évaluation, ce qui intègre aussi des aspects qualitatifs et économiques.

Parallèlement, la qualité et la gestion des risques étaient placées au centre de l'évaluation des établissements et des professionnels de santé.

Le DPC est devenu une obligation annuelle exigible depuis juin 2013 pour les médecins et très prochainement pour les autres professions de santé. Les modalités de validation sont multiples (voir le site de la Haute Autorité de santé, HAS) et associent le plus fréquemment la participation à une formation (présentielle ou à distance) agréée et la participation active à une démarche d'EPP.

L'évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) en néonatologie et réanimation néonatale

Les principes

L'EPP a pour but une amélioration des pratiques après leur analyse en les ajustant à un référentiel qui, évoluant avec les données les plus récentes (publications, recommandations, …), rend le processus pérenne.

Une EPP, pour être validée par l'organisme de gestion du DPC, doit vivre (nombre de réunions annuelles) mais surtout avoir un règlement intérieur qui définit sa thématique, son champ d'application – sa méthodologie d'identification des cas pouvant être discutés – et fournir un compte rendu de ces réunions accompagné d'un bilan annuel incluant idéalement le suivi des actions décidées à l'issue des réunions.

Les obligations particulières, les cas particuliers

La Revue de Mortalité et de Morbidité (RMM)

Dans le cadre de la certification des établissements de santé V2010, il est demandé obligatoirement une analyse de la mortalité-morbidité selon une méthode validée par la HAS, notamment en anesthésie-réanimation, ce qui est aussi valable pour la réanimation néonatale.

La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

L'activité de diagnostic prénatal, dans laquelle bon nombre de néonatalogistes sont activement impliqués, est typiquement une RCP, méthode reconnue d'EPP valorisable pour la certification, sous réserve qu'une formalisation en ait été faite (règlement intérieur précisant quorum et composition, compte rendu, suivi des décisions, bilan annuel).

Exemples d'EPP

La RMM

Les services de réanimation néonatale ont depuis longtemps une habitude de reprise et d'analyse de l'évolution des enfants soit du fait du décès, soit du fait de la survenue d'une complication inhabituelle, soit pour une autre raison. La RMM pour être reconnue comme telle doit, dans son règlement intérieur, définir son périmètre. Par exemple : tous les décès (mais tous devront alors être listés et potentiellement discutés) *versus* les décès par infections nosocomiales, les entérocolites (mais toutes devront être listées et potentiellement discutées) *versus* les entérocolites devenues chirurgicales, etc.

Le Staff EPP

Staff EPP centré sur une activité (hypothermie, chirurgie thoracique, …) qui permet, soit de reprendre les cas traités et d'identifier des difficultés ou des questionnements qui ouvrent un axe de travail bibliographique, avant de proposer des modifications de pratiques qui seront suivies (indicateurs), soit de décider a priori de créer un groupe de travail bibliographique pour proposer un protocole opposable auquel les pratiques constatées seront comparées, puis modifiées si besoin.

Le chemin clinique

L'objectif est de réduire la variabilité non justifiée des soins tant en sous-traitement qu'en sur-traitement (iatrogénie, coût). Cette démarche nécessairement pluri-professionnelle et souvent pluridisciplinaire suivant le sujet choisi permet, en améliorant coordination et communication entre les différents acteurs, une standardisation de la prise en charge. Ceci nécessite un travail pluri-professionnel initial (puis renouvelé au fil des évolutions) définissant les étapes clés et leurs modalités. Idéalement une check-list est intégrée aux dossiers de soins médicaux et infirmiers et est complétée au cours de la prise en charge du patient. C'est l'analyse des écarts de cette prise en charge optimale qui permet l'amélioration des pratiques et contribue à de nouvelles recommandations. Par exemple : chemin clinique des uropathies suspectées en anténatal. Les points à définir seraient : l'annonce de la suspicion, la consultation anténatale auprès d'un urologue pédiatrique, la conduite à tenir en maternité (fonction rénale, antibiothérapie, imagerie), les rendez-vous ultérieurs (urologue, imagerie…) à délai précisé.

La revue de pertinence

Il s'agit de reprendre a posteriori toutes les situations choisies comme objet de la revue de pertinence et d'évaluer au travers d'une grille élaborée initialement si les soins ont été pertinents. Par exemple, l'hospitalisation en néonatologie à partir de 35 semaines peut être discutée *versus* une prise en charge en unité kangourou ou en suites de couches. Si au cours du séjour en néonatologie l'un des items prédéfinis est rempli, l'admission en néonatologie est pertinente. Le suivi du taux de pertinence est un indicateur pérenne, et ce travail amène les soignants à réfléchir sur leurs pratiques qu'ils pourront faire évoluer.

D'autres méthodes d'EPP

D'autres méthodes validées et reconnues par la HAS existent et pourront être mieux adaptées à des pratiques ou des objectifs spécifiques. La rubrique Outils, Guides et Méthodes du site de la HAS offre listes et liens utiles.

La gestion des risques

Il s'agit du champ le plus récemment mis en avant en santé. Il faut différencier l'analyse du risque a priori et la gestion des risques a posteriori. (voir également chapitre 5)

L'analyse du risque a priori

L'analyse a priori relève d'un processus complexe pour lequel les équipes doivent se faire accompagner, les modalités devant évoluer dans les années à venir avec probablement l'émergence de méthodes plus simples. Néanmoins, une réflexion sur les situations à haut risque pour le patient et/ou les soignants peut être menée par les praticiens expérimentés dans leur domaine et ayant une bonne connaissance du fonctionnement de la structure (unité, service, département, pôle, hôpital).

La gestion des risques a posteriori

La gestion des risques a posteriori est une démarche pérenne qui permet de définir et suivre des indicateurs de qualité (ou de risque), pluri-professionnelle, contribuant à l'échange entre les différents soignants.

Les établissements de santé ont l'obligation d'assurer le recueil des événements indésirables liés aux soins (EILS) et doivent mettre à disposition des soignants une structure qui les recense. Ce recueil nécessite une sensibilisation et une information des soignants afin que leur déclaration tende vers l'exhaustivité et enrichisse une base de données disponible pour l'amélioration de la qualité.

Une connaissance en temps réel, ou du moins rapide d'un EILS, permet de s'assurer que l'obligation d'information du patient (ou de sa famille) a été satisfaite ou de l'organiser, d'identifier un dysfonctionnement ou un défaut de matériel (évitant ainsi une potentielle récidive) et parfois de formaliser la prise en charge immédiate de l'EILS.

Le suivi d'un recueil systématisé de certains EILS (erreur médicamenteuse, extubation accidentelle, accident de voie centrale) les transforme en indicateurs dont toute majoration par rapport au taux habituel est un signal d'alarme.

Les *never events*

À l'instar des agences sanitaires d'autres pays, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a défini une liste de 12 événements liés à l'usage de médicaments qui ne devraient jamais survenir (voir encadré 6.1).

La réanimation néonatale, et plus généralement les soins aux nouveau-nés, est un secteur à haut potentiel de survenue de *never events*. Ce constat justifie le recensement systématisé des erreurs médicamenteuses survenant dans nos unités. Leur analyse induira une réflexion pluri-professionnelle sur la prise en charge médicamenteuse du

ENCADRÉ 6.1 Never events selon l'ANSM

1. Erreur lors de la prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants.
2. Erreur lors de l'administration du chlorure de potassium injectable.
3. Erreur de préparation de spécialités injectables pour lesquelles le mode de préparation est à risque.
4. Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse.
5. Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale.
6. Surdosage en anticancéreux notamment en pédiatrie.
7. Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors cancérologie).
8. Erreur d'administration d'insuline.
9. Erreur d'administration de spécialités utilisées en anesthésie-réanimation au bloc opératoire.
10. Erreur d'administration de gaz à usage médical.
11. Erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques…).
12. Erreur lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique (ex. : unidose de sérum physiologique, solution antiseptique…) notamment à la maternité ou en pédiatrie.

nouveau-né (de la prescription à la surveillance) et permettra une modification des pratiques et/ou une communication renforcée sur les étapes identifiées comme sources de l'événement.

Conclusion

Au cours des dernières années, le monde de la santé s'est officiellement engagé sur la piste de la démarche qualité et de la gestion du risque. Ceci permet de formaliser et soutenir des démarches que tous les soignants avaient initiées, de les harmoniser, de les coordonner pour les rendre plus efficaces. Le processus de ces démarches peut être résumé en quatre étapes clés :

1. Définir (population ou situation, référentiel, les indicateurs de bonnes pratiques)
2. Pratiquer tout en recueillant les indicateurs
3. Mesurer les indicateurs/Analyser
4. Partager pour améliorer

Pour en savoir plus

Article L1142–4 du Code santé publique. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006686001&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140228&oldAction=rechCodeArticle.

Décret n° 2011-2116 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu des médecins. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000025062446.

http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Securite-du-medicament-a-l-hopital/(offset)/0.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249605/fr/outils-guides-methodes.

Loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires du 21 juillet 2009. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id#JORFARTI000020879577.

Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé avril en 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439924/fr/manuel-de-certification-des-etablissements-de-sante-v2010-revise-avril-2011.

Chapitre 7

Éthique : principes, lois, implication des parents

C. Dageville, U. Simeoni

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La section du cordon marque le passage de l'état de fœtus à l'état de nouveau-né. Ce geste porte en lui une valeur juridique et symbolique très forte. Il fait de celui qui vient de naître une personne alors que, in utero, il n'était que le produit d'un état particulier du corps de la femme, la grossesse. Dès lors, les principes qui guident la réflexion éthique s'appliquent à lui comme à toute autre personne.

Cependant les soignants doivent prendre en compte certains aspects propres à cet âge de la vie. On peut en citer quatre.

- Le nouveau-né émerge à peine de la vie fœtale. La tentation est alors grande d'oublier qu'il est maintenant une personne à part entière.
- Le nouveau-né est dans un état d'inachèvement physiologique. Cela augmente la difficulté à établir un pronostic précis et à anticiper la qualité de vie telle qu'il pourra la ressentir plus tard en cas de déficit fonctionnel, en particulier dans le domaine neurosensoriel.
- Le nouveau-né n'a pas encore d'histoire propre. Son futur ne peut s'envisager à partir de son passé, que ce soit en continuité ou en rupture avec celui-ci. Le risque est alors accru de projeter sur cet enfant nos propres angoisses.
- Le nouveau-né est sous la complète dépendance de son père et de sa mère, dépositaires ensemble de l'autorité parentale. Mais leur parentalité psychique est encore en construction quand leur enfant vient de naître. Ce processus se trouve fragilisé lorsque du fait de sa maladie il est pris en charge par une unité de néonatologie, et plus encore lorsque des menaces graves planent sur son intégrité physique et sa survie.

Les principes éthiques généraux

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie et le Code de déontologie médicale sont les principaux textes législatifs et réglementaires qui encadrent les pratiques soignantes. Le Groupe de Réflexion sur les Aspects Éthiques de la Périnatalogie (GRAEP) a analysé ce cadre légal et a énoncé plusieurs repères éthiques adaptés au contexte spécifique de la médecine néonatale.

Les principes relatifs aux questions de fin de vie

- L'intervention médicale est limitée par un principe : l'obstination déraisonnable est condamnable. Le médecin ne doit pas empêcher ou retarder la mort par des moyens disproportionnés. Il a le droit, sous certaines conditions, de limiter, ne pas entreprendre ou arrêter tout traitement, y compris un traitement de support vital. Décider d'accepter la mort du patient est possible quand s'y opposer relève de « l'acharnement ».
- Tout acte qui comporte l'intention délibérée de provoquer la mort de la personne malade est illégal : l'euthanasie est interdite.
- La douleur doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. Dans les situations particulières de fin de vie et d'impasse thérapeutique, les antalgiques et sédatifs peuvent être utilisés à de fortes posologies, au risque d'abréger ainsi la vie de la personne malade, lorsque l'intention du prescripteur est d'être efficace sur la souffrance.
- Les décisions qui concernent la fin de vie de la personne malade doivent être précédées d'une réflexion collégiale : le médecin en charge du patient doit organiser et formaliser une concertation avec l'équipe de soins et recueillir l'avis motivé d'un médecin consultant.
- Lorsqu'il s'agit d'une personne mineure, deux obligations s'imposent au médecin à l'égard des titulaires de l'autorité parentale : il doit les informer de tout ce qui concerne la santé de leur enfant ; il doit recueillir leur avis lorsqu'il envisage de recourir à une limitation, abstention ou arrêt de traitement. La question de la place des parents du nouveau-né dans le processus de décision est essentielle ; elle est développée dans la section suivante.
- La décision de limitation des traitements doit être inscrite dans le dossier médical : le contenu de cette décision doit être accompagné de l'avis des titulaires de l'autorité parentale, des principaux éléments qui ressortent de la concertation en équipe, de l'avis du médecin consultant et des motifs qui la sous-tendent.
- La dignité du nouveau-né, en tant que qualité propre et intrinsèque à tout être humain, doit être respectée. Ceci implique que le nouveau-né ne peut être traité comme un simple objet de soins. Son intégrité physique doit être respectée, son environnement organisé pour tenir compte de ses besoins spécifiques, ses liens préservés avec sa famille et singulièrement avec sa mère et son père. La médecine néonatale doit également se protéger de la tentation de l'exploit.

Les parents : information et participation au processus décisionnel

Trois données doivent être prises en compte par les soignants dans leur relation avec les parents du nouveau-né :

ce sont eux les premiers défenseurs du « meilleur intérêt » de l'enfant ; certaines décisions médicales vont engager leur propre destinée ; leur parentalité naissante doit être soutenue et accompagnée.

L'information des parents

La personne malade a le droit d'être pleinement informée de son état de santé. En néonatologie, et plus largement en pédiatrie, le devoir d'information présente une particularité : ce n'est pas la personne malade qui est directement informée mais ses parents, titulaires de l'autorité parentale.

L'information doit être claire, appropriée, loyale et cohérente.

- Claire : cela suppose de prendre tout le temps nécessaire aux explications, de faire un effort de pédagogie lorsque les situations sont complexes, de vérifier la bonne compréhension du message délivré.
- Appropriée : l'information concerne l'état de santé de l'enfant, le diagnostic et le pronostic, la thérapeutique envisagée et ses risques propres. Mais l'information ne se limite pas à la pathologie ; elle doit également porter sur les conditions de vie et d'épanouissement de l'enfant dans l'unité qui le prend en charge. L'information orale, inscrite dans un climat relationnel qui allie écoute et prise en compte des attentes des parents, doit être préférée à l'information écrite qui vient en complément.
- Loyale : l'information doit porter sur les éléments de certitude concernant l'évolution de l'enfant, même quand celle-ci est défavorable, mais également sur les incertitudes inhérentes à la pratique médicale. En particulier, les limites du savoir médical doivent être énoncées.
- Cohérente : les différents discours tenus en période prénatale puis postnatale par des intervenants multiples doivent être harmonisés. Cela impose une bonne communication entre ces derniers, qui repose sur des documents communs auxquels se référer.

L'acte d'informer peut mettre en tension deux impératifs éthiques contradictoires : d'un côté le souci de ménager les parents en édulcorant une information dont le contenu pourrait ébranler leur équilibre psychique déjà mis à mal par la situation ; de l'autre le souci de respecter leur autonomie et de les reconnaître pleinement dans leur fonction parentale.

La participation des parents au processus décisionnel

Les actes médicaux habituels ne peuvent être réalisés (sauf urgence) sans le consentement préalable des titulaires de l'autorité parentale. Mais concernant les décisions de renoncement à un traitement de support vital, le recueil de l'avis parental (et non le consentement) est juridiquement suffisant : c'est au médecin référent que revient en définitive la responsabilité de la décision.

Cependant, même dans ce contexte des décisions de fin de vie, il importe de laisser aux parents un espace de liberté suffisant. L'objectif est d'essayer de nouer entre autorité parentale et autorité médicale une alliance autour de l'enfant pour définir ensemble son meilleur intérêt. Impliquer les parents, autant qu'ils le souhaitent, tout au long de la réflexion préalable à une décision médicale de renoncement aux soins curatifs est utile pour la lente reconstruction qu'ils devront ensuite entreprendre après le décès de leur enfant. Mais associer les parents au processus de réflexion qui précède une éventuelle décision de renoncement aux traitements curatifs ne signifie pas qu'ils aient à endosser la responsabilité de celle-ci ; elle relève uniquement du médecin en charge de l'enfant.

Les soins palliatifs en médecine néonatale

La médecine palliative veut prendre soin et accompagner la personne malade et ses proches dans le but de soulager la souffrance et favoriser l'émergence de sens dans cette période où la vie se termine. Il s'agit donc de construire un projet de vie, dont la durée, certes limitée, reste indéterminée, qui doit à la fois favoriser la rencontre des parents avec leur enfant et les aider à envisager la mort de celui-ci. Ce projet se construit dans le dialogue entre les parents et l'équipe sur ce qu'il est souhaitable d'entreprendre, de poursuivre, de refuser ou d'interrompre.

Mais ce moment de vie va inéluctablement se terminer et les questions centrées sur les conditions de la mort de l'enfant doivent être abordées. « Qu'est-ce que vous souhaitez ? » est une question qui ne peut être éludée. Il faut organiser les conditions des derniers instants de vie et des premiers moments qui font suite au décès : choix du lieu, modalité de la présence des parents et des proches qu'ils autorisent, rituels religieux ou laïcs souhaités, disponibilité de membres de l'équipe pour soutenir, vigilance de tous sur la portée des gestes et des mots, enfin poursuite de l'accompagnement de la famille à distance du décès. Il s'agit de sauvegarder la dignité du nouveau-né mourant et d'inscrire dans un destin humain cette fin de vie qui pourrait parfois être ressentie comme totalement inhumaine. C'est là le sens de ces actes symboliques posés par la famille et les soignants : reconnaître l'humanité de ce nouveau-né qui meurt et l'inclure dans son histoire familiale.

Certaines situations particulières

Les soins palliatifs comme « alternative » à l'interruption de grossesse pour motif médical (IMG)

Lorsque l'enfant à naître présente une pathologie particulièrement grave et non curable, une IMG est autorisée, en France, quel que soit le terme, si la mère en fait la demande. L'avis de deux experts d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est requis.

Mais la mère peut ne pas demander une interruption de sa grossesse et préférer que son enfant fasse l'objet d'un accompagnement palliatif après la naissance.

La question des modalités concrètes de prise en charge de l'enfant doit alors être abordée avant la naissance pour permettre aux parents de décider en connaissance de cause. Il faut que le couple parental puisse exprimer ses attentes et que celles-ci soient reconnues à la fois comme légitimes et comme compatibles avec le cadre légal. En particulier, la distinction essentielle dès la naissance, entre une pratique légale – la mise en œuvre de soins palliatifs avec intention de renoncer à prolonger la survie de leur enfant – et une pratique illégale – la réalisation d'un acte médical dans l'intention de donner la mort – doit leur être clairement explicitée. Les pathologies congénitales qui peuvent relever d'une IMG sont le plus souvent compatibles avec une survie prolongée après la naissance, si celle-ci a finalement été choisie. Il faut donc s'assurer que les parents ont compris et accepté l'incertitude qui pèsera sur l'évolution du nouveau-né en soins palliatifs. En ce sens, les soins palliatifs néonatals ne peuvent que rarement représenter une réelle alternative à l'IMG.

La naissance à la limite de viabilité

La prise en charge active des nouveau-nés extrêmement immatures permet la survie d'une majorité d'entre eux mais au prix, pour certains, de séquelles parfois lourdes. La probabilité de survie sans incapacité importante diminue régulièrement, parallèlement au terme de naissance, sans effet de seuil repérable.

L'incertitude relative au pronostic est maximale dans une « zone grise » qui regroupe les naissances à 24 et 25 semaines d'aménorrhée (à noter : la marge d'erreur dans la détermination du terme est de plusieurs jours, ce qui renforce la perplexité). D'autres critères doivent alors intervenir : une bonne croissance fœtale, le caractère mono-fœtal de la grossesse, le sexe féminin, la préparation à la naissance précoce (corticothérapie prénatale, transfert materno-fœtal en centre de type 3), l'intégrité de la poche des eaux, l'absence de sepsis, et enfin une bonne adaptation à la vie aérienne sont des éléments favorables. À cela doit s'ajouter l'écoute attentive des futurs parents, après qu'ils ont reçu une information loyale et claire. Ces deux éléments – analyse individualisée des risques et position des parents – sont décisifs pour choisir à ce terme entre soins palliatifs et prise en charge intensive.

L'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme

Les situations d'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) sont emblématiques des difficultés qui surgissent dans le travail d'élaboration éthique en néonatologie.

- La précision et la fiabilité du pronostic sont cruciales pour décider de l'objectif, curatif ou palliatif, des soins prodigués au nouveau-né. Or elles sont difficiles à obtenir ; il faut donc croiser les trois principales sources d'information – examen clinique, électro-encéphalogrammes (EEG) et imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) – et rester modeste dans nos capacités d'extrapolation. Lorsque tous les éléments concordent sur la gravité de l'atteinte neurologique, la survenue de séquelles graves en cas de survie est pratiquement certaine et il faut alors s'interroger sur le caractère potentiellement déraisonnable de la poursuite des traitements curatifs. À l'opposé, l'association d'une récupération clinique rapide, d'un enregistrement EEG rapidement normalisé et d'une IRM cérébrale normale, possède une valeur prédictive négative très forte : il est certainement raisonnable de tout mettre en œuvre pour essayer de porter l'enfant vers la vie. Entre ces deux situations extrêmes, l'avenir est difficilement prévisible, des séquelles sont probables mais leur nature et leur sévérité sont souvent impossibles à extrapoler avec grande certitude : comment alors définir la limite entre obstination raisonnable et obstination déraisonnable ?
- Une deuxième question porte sur la gestion du temps. Préciser au mieux le pronostic, approfondir et élargir les échanges en équipe et enfin nouer une alliance parents-soignants la plus solide possible pour définir ensemble le meilleur intérêt pour l'enfant, cela demande du temps. Or la plupart de ces enfants, même gravement cérébrolésés, ne dépendent des soins de support vital que pendant quelques jours. Cette courte période représente donc pour certains une « fenêtre d'opportunité », propice à la mise en œuvre d'un arrêt thérapeutique tant que le patient n'est pas autonome.

Faut-il se hâter d'envisager un arrêt des traitements de support vital quand ceux-ci sont encore nécessaires, au risque de prendre une décision mal étayée, mal comprise, mal partagée, mal assumée ? Ou bien est-il préférable de prendre tout le temps nécessaire pour favoriser la décision la plus sage et la mieux acceptée, mais avec le risque qu'elle soit devenue caduque parce que l'enfant est désormais autonome et qu'il faille soit recourir à un arrêt de la nutrition artificielle, soit transgresser le cadre légal (voir plus loin), soit se résoudre à accepter sa survie ?

- Se pose alors la question de la fin de vie par arrêt de la nutrition artificielle. À l'inverse des autres fonctions vitales, la capacité à téter est souvent partiellement ou totalement compromise chez les nouveau-nés atteints d'EAI, ce qui constitue un critère de gravité. La plupart des équipes opposent la nutrition artificielle délivrée par une sonde gastrique ou un cathéter veineux à l'alimentation « naturelle » au sein ou au biberon et considèrent qu'il est obligatoire de proposer au nouveau-né la possibilité de s'alimenter en tétant. Mais, en cas d'échec, serait-il légitime de renoncer à lui substituer une nutrition artificielle dès lors que cette procédure relèverait de l'obstination déraisonnable ?

L'évaluation de cette pratique est encore très insuffisante ; elle ne fait pas consensus.

  – Certaines équipes considèrent qu'elle permet de s'affranchir de la fenêtre d'opportunité décrite ci-dessus et de respecter en tout point les règles morales et légales qui encadrent nos pratiques en rendant l'enfant à son destin : s'il dispose des capacités à téter, il vivra, dans le cas contraire, il ne pourra pas vivre.
  – D'autres équipes rejettent cette pratique en avançant des interrogations à quatre niveaux.
    – 1. Après l'arrêt de la nutrition artificielle, la vie de l'enfant ne dépend plus que de sa capacité à téter le lait offert par la puéricultrice ou sa mère ; c'est la compétence de celles-ci à le faire boire qui va décider de son sort. Comment peuvent-elles assumer sereinement la double contrainte qui pèse alors sur elles ? Si l'équipe et les parents considèrent ensemble que le pire serait que l'enfant survive avec les séquelles annoncées, doivent-elles se réjouir de leur réussite à le faire téter efficacement ou de leur échec ?
    – 2. Quelle attitude adopter pour les situations intermédiaires où l'enfant tète, mais de façon insuffisante : faut-il reprendre la nutrition artificielle ou continuer ainsi, au risque que les séquelles neuro-développementales soient aggravées par la dénutrition ?
    – 3. Dans certains cas, l'agonie ainsi induite est longue et l'apparence physique du nouveau-né se dégrade. Si du côté de l'enfant la souffrance est facile à contrôler, qu'en est-il de celle de l'entourage et singulièrement des parents ?
    – 4. Cette pratique n'est envisageable que si les parents y adhérent. Mais cet accord parental est donné « à chaud », dans le désarroi. En outre c'est une adhésion préalable, avant l'épreuve de l'agonie. Peut-on être certain que la force symbolique contenue dans le renoncement à nourrir un nouveau-né de sorte qu'il en est mort ne compromettra pas a posteriori le travail de reconstruction que les parents devront entreprendre après la mort de leur enfant ?

- Enfin, l'EAI est une des situations néonatales où peut surgir un dilemme éthique, lorsque le nouveau-né concerné a été longuement réanimé à la naissance, qu'il a reçu des soins de support vital les premiers jours de vie, que son pronostic à moyen et long terme est mauvais, et que l'équipe et ses parents considèrent ensemble que « la moins mauvaise issue pour lui serait que sa vie s'arrête là ».

Si l'équipe a fait le choix de prendre tout le temps nécessaire à une réflexion approfondie, et que de ce fait l'enfant est maintenant autonome pour toutes les grandes fonctions (sauf éventuellement pour l'alimentation), et si cette équipe rejette l'éventualité d'un arrêt de la nutrition artificielle, alors elle doit affronter un dilemme qui oppose deux impératifs inconciliables. D'un côté l'impératif du respect de la loi démocratique qui en France condamne toute pratique euthanasique ; se conformer à la loi impliquerait alors que l'enfant survive avec son handicap. De l'autre, l'éthique de responsabilité qui impose de prendre les décisions les plus conformes à l'intérêt du patient ; un acte assimilable à une euthanasie pourrait alors être envisagé. Dans cette situation, l'équipe est confrontée à un conflit qu'elle ne peut esquiver entre des valeurs d'ordre différent mais égales en force. Il lui faut donc trancher et privilégier l'un des deux ordres de valeurs aux dépens de l'autre.

La question de la transgression de l'interdit légal de provoquer la mort fait débat au sein de la communauté des néonatologistes ; pour certains d'entre eux, une telle attitude pourrait être envisageable de façon exceptionnelle.

Au-delà du désaccord sur cette question, un consensus existe pour réaffirmer que la transgression de l'interdit d'euthanasie face à une situation clinique précise n'est pas une remise en cause de cet interdit, lequel reste un repère structurant pour la pratique médicale. De plus, une telle décision, exceptionnellement grave, ne devrait pas être banalisée. En outre, elle devrait toujours respecter le principe de collégialité (elle devrait être réfléchie en équipe), le principe d'alliance avec les parents (elle devrait être discutée avec eux) et le principe de transparence (elle devrait être inscrite avec ses motivations dans le dossier médical).

Plusieurs instances nationales ont apporté leur contribution au débat. La Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs a rédigé en 2010 des recommandations relatives au recours à une sédation en phase terminale. Celle-ci ne devrait pas être prescrite dans le but d'accélérer ou de provoquer la mort, mais de soulager le malade en l'endormant lorsqu'on renonce aux soins curatifs. La commission de réflexion sur la fin de vie en France, dans son rapport remis en décembre 2012 « Penser solidairement la fin de vie », puis le Comité Consultatif National d'Éthique dans son avis 121 de juillet 2013 ont pris position : les deux textes envisagent la possibilité d'une sédation profonde comme une troisième voie face à ce dilemme, en avançant deux arguments : « il est souhaitable que la loi soit interprétée avec humanité afin que, grâce à la manière de mener la sédation, le temps de l'agonie ne se prolonge pas au-delà du raisonnable » et « le strict respect de la loi ne doit pas conduire à des situations plus douloureuses et plus violentes que son non-respect ».

Le désaccord entre parents et soignants sur l'orientation des soins

Les principes généraux qui encadrent l'implication des parents dans la prise de décisions sont énoncés dans la section « La participation des parents au processus décisionnel » : pour les questions qui ont trait à la fin de vie, la réflexion qui précède la décision est menée autant que possible en alliance avec les parents.

Mais une divergence entre parents et médecins peut surgir. Les parents peuvent s'opposer à un traitement que les médecins jugent indispensable ; inversement, ils peuvent exiger la poursuite d'une thérapeutique que l'équipe considère comme relevant de l'obstination déraisonnable. Sur le plan légal, à chaque fois que l'enjeu est grave pour la santé de l'enfant, le mineur est placé sous la responsabilité des médecins et l'autorité médicale l'emporte alors sur l'autorité parentale.

Au-delà de l'aspect juridique, c'est l'établissement d'une relation solide entre parents et soignants qui peut permettre d'éviter ou de dépasser le conflit. Il importe dans ces situations de vérifier que le point de vue de l'équipe de soins est éthiquement valide et de ne pas figer les positions parentales, mais de les considérer comme la résultante actuelle et provisoire de leur cheminement et de leur détresse. Il faut donc laisser du temps s'écouler, offrir aux parents une écoute attentive pour bien cerner leurs motivations profondes, et les aider à mûrir leur position. La médiation d'un tiers reconnu par les parents (médecin traitant, représentant de leur communauté religieuse…) peut être utile.

Conclusion

Dès la section du cordon ombilical, le nouveau-né est une personne à part entière. Sa condition soulève des questions spécifiques qu'il faut reconnaître et prendre en compte, ce qui oblige les soignants à interpréter les normes sociales et le cadre législatif. Mais un consensus existe au sein de la communauté des néonatologistes pour récuser toute tentative d'extraire le nouveau-né du champ d'application des règles communes.

Pour en savoir plus

Azria E, Bétrémieux P, Caeymaex L, et al. Groupe de réflexion sur les aspects éthiques de la périnatologie. L'information dans le contexte du soin périnatal : aspects éthiques. Arch Pediatr 2007 ; 14 : 1231–9.

Bétrémieux P, Gold F, Parat S, et al. Réflexions et propositions autour des soins palliatifs en période néonatale : 1[re] partie considérations générales. Arch Pediatr 2010 ; 17 : 409–12.

Bétrémieux P, Gold F, Parat S, et al. Construction d'un projet de soins palliatifs chez le nouveau-né : 2[e] partie des réflexions et propositions autour des soins palliatifs en période néonatale. Arch Pediatr 2010 ; 17 : 413–9.

Bétrémieux P, Gold F, Parat S, et al. La mise en œuvre pratique des soins palliatifs dans les différents lieux de soins : 3[e] partie des réflexions et propositions autour des soins palliatifs en période néonatale. Arch Pediatr 2010 ; 17 : 420–5.

Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la vie et de la santé. Avis n° 121; Fin de vie, autonomie de la personne, volonté de mourir. 2013. ccne-ethique.fr/default/files/publications/avis_121_0.pdf.

Dageville C, Rameix S, Andrini P, et al. Groupe de réflexion sur les aspects éthiques de la périnatologie. Fin de vie en néonatologie à la lumière de la loi. Arch Pediatr 2007 ; 14 : 1219–30.

Dageville C. Encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme : questions éthiques. Rev Med Perinat 2013 ; 5 : 106–10.

Moriette G, Rameix S, Azria E, et al. Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie : pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone « grise ». Arch Pediatr 2010 ; 17 : 518–26.

Moriette G, Rameix S, Azria E, et al. Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Seconde partie : enjeux éthiques, principes de prise en charge et recommandations. Arch Pediatr 2010 ; 17 : 527–39.

Parat S, De Dreuzy P. Principales sources de difficultés avec les familles. In : Bétrémieux P, editor. Soins palliatifs chez le nouveau-né. Paris : Springer-Verlag France ; 2011.

Sicard D. Commission de réflexion sur la fin de vie en France. Penser solidairement la fin de vie. 2012. http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000675/0000.pdf.

Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations chez l'enfant en cas de détresse en soins palliatifs et en phase terminale. 2010. sfap.org/pdf/Sedation-Sedation-enfant.pdf.

Chapitre 8

Pharmacologie néonatale

J.-M. Tréluyer

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'utilisation des médicaments en néonatologie pose des problèmes spécifiques en raison des différences très importantes du devenir des médicaments chez l'enfant et l'adulte et, paradoxalement, du faible niveau d'évaluation des médicaments dans la population néonatale.

Les différences se situent à tous les niveaux du devenir des médicaments dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination rénale ou biliaire, action au niveau des sites récepteurs), mais aussi pour les voies d'administration.

L'absorption et la distribution

Il existe globalement une immaturité de la barrière digestive et une immaturité des enzymes assurant l'activité de cette barrière (cytochromes P450 et transporteurs, notamment P-glycoprotéine) avec une grande variabilité interindividuelle.

La conséquence de la diminution de l'activité des transporteurs et des cytochromes est une diminution de l'effet barrière de l'intestin vis-à-vis des xénobiotiques. La **biodisponibilité de nombreux médicaments est donc augmentée chez le nouveau-né**.

L'immaturité de la sécrétion acide peut aussi contribuer à modifier l'absorption des médicaments dans un sens variable en fonction des propriétés physico-chimiques de la molécule.

La plupart des médicaments ont une distribution dans l'organisme elle aussi modifiée en raison de la différence de composition corporelle (eau/graisse). Il existe une augmentation du pourcentage d'eau corporelle chez le nouveau-né, en particulier chez le prématuré, avec comme conséquence possible une augmentation du volume de distribution des médicaments hydrophiles (conséquence sur les concentrations plasmatiques après la première dose et sur le délai pour obtenir les concentrations à l'équilibre). Cependant ces modifications de distribution n'ont pas de conséquence sur la dose d'entretien nécessaire pour obtenir des concentrations efficaces.

Le métabolisme et l'élimination

Le **métabolisme hépatique** des médicaments est très profondément impacté par les processus de développement. C'est à ce niveau que se situent les principales différences entre le nouveau-né et l'enfant ou l'adulte. Le métabolisme hépatique des médicaments dépend à la fois des enzymes de phase 1 (cytochromes P450) et des enzymes de phase 2 (conjugaison). Il existe une dizaine de cytochromes P-450 différents chez l'homme. Chaque cytochrome a un profil de maturation spécifique : certains sont présents dès la période fœtale (cytochrome CYP4A), d'autres apparaissent juste après la naissance (CYP2D6), d'autres ne sont matures qu'à la fin de la première année de vie (CYP1A). Le cas du cytochrome CYP3A4 est très particulier : c'est le principal cytochrome P450 présent chez l'homme et il métabolise de très nombreux médicaments. Il est absent chez le fœtus et le nouveau-né, remplacé par un autre isoenzyme appelé CYP3A7. Le *switch* entre les deux isoenzymes a lieu pendant la première année de vie. La plupart des substrats du CYP3A4 sont peu ou pas métabolisés par le CYP3A7, ce qui explique une diminution de la clairance de nombreux médicaments au cours de la première année de vie.

Ainsi, chaque cytochrome P450 a un profil de maturation qui lui est propre. Les profils de maturation différents pour chacun d'entre eux expliquent l'**impossibilité actuelle de prédire le devenir des médicaments chez le nouveau-né à partir des données adultes** comme cela est possible après un an à la fin de la phase de maturation de tous les cytochromes P450.

Les cytochromes P450 ne sont pas les seuls concernés par l'immaturité de leur expression pendant la période néonatale. Il existe aussi une immaturité des enzymes de phase 2, en particulier de la glucuroconjugaison. Cela explique ainsi l'accumulation des médicaments glucoroconjugués en période néonatale (exemple : zidovudine).

Pour les **protéines de transport** (P-glycoprotéine en particulier), les choses sont encore plus complexes. En effet, pour une protéine donnée, les profils de maturation peuvent dépendre du tissu concerné. Ainsi, il existe une diminution de l'expression de la P-glycoprotéine intestinale chez le nouveau-né, mais l'expression lymphocytaire de la P-glycoprotéine est augmentée chez le nouveau-né et jusqu'à l'âge de six mois par rapport à l'adulte.

Au niveau **rénal**, il existe une forte diminution des fonctions rénales dépendant à la fois de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal.

Le développement est un facteur de variabilité supplémentaire qui s'ajoute à la variabilité pharmacogénétique, la variabilité due aux interactions médicamenteuses, la variabilité due aux pathologies associées (insuffisance rénale, hépatique…), la variabilité nutritionnelle, etc.

Globalement et contrairement à ce qui est observé chez le nourrisson et l'enfant plus grand, **pour une même posologie exprimée en mg/kg chez le nouveau-né et chez l'adulte, les concentrations obtenues sont souvent plus**

élevées dans les premières semaines de vie que celles retrouvées chez l'adulte.

La conséquence en est une augmentation du **risque de toxicité** si les posologies (exprimées en mg/kg) ne sont pas adaptées à cette tranche d'âge.

L'évaluation pharmacologique

Du fait de cette complexité, il n'existe actuellement pas de méthodologie qui permette de prévoir le devenir des médicaments chez le nouveau-né à partir des données disponibles pour la population adulte ou pédiatrique.

Avant toute utilisation de médicaments chez le nouveau-né, il est donc indispensable de réaliser des essais cliniques dans cette population, dans un environnement qui leur assure une sécurité maximale. Le plus souvent, il n'est pas nécessaire de réaliser l'ensemble des évaluations cliniques telles qu'effectuées chez l'adulte.

Il est en effet supposé que la relation concentration/effet est la même que celle identifiée chez l'adulte. L'objectif est donc d'identifier les posologies qui permettent d'obtenir les mêmes concentrations que chez l'adulte. Si cette méthodologie est un grand progrès par rapport à la situation actuelle, elle suppose que la relation entre concentration plasmatique et effet soit identique à la relation existant chez l'adulte. Ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, **l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique ou l'expression des récepteurs** sur lesquels vont agir le médicament peuvent être ou sont différentes chez l'enfant et l'adulte.

Enfin, il est nécessaire aussi de pouvoir **évaluer à moyen et long terme** l'effet des médicaments auxquels les nouveau-nés ont été exposés. En effet, certains effets indésirables, en particulier liés au développement, sont spécifiques au nouveau-né. Cette évaluation à moyen ou long terme est très difficile, car en dehors de quelques pathologies (VIH), il existe actuellement peu de cohortes pour évaluer à moyen et long terme des effets indésirables des médicaments chez le nouveau-né.

Pour le clinicien, il est donc indispensable :

- de limiter les prescriptions aux médicaments absolument indispensables pour la prise en charge des nouveau-nés ;
- d'utiliser préférentiellement des médicaments pour lesquels des données pharmacocinétiques et pharmacologiques sont disponibles dans cette population ;
- si cela n'est pas possible, de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique en mesurant les concentrations plasmatiques des médicaments utilisés.

Les particularités de l'administration en période néonatale

Une autre difficulté dans la prise en charge des nouveau-nés concerne l'administration des médicaments à ces patients. Par voie orale, il est nécessaire de disposer de formes liquides, ce qui est le cas seulement pour une faible proportion de molécules commercialisées. Les concentrations doivent être aussi compatibles avec les volumes qui peuvent être administrés aux nouveau-nés. Pour les médicaments administrés par voie intraveineuse, le problème peut sembler moins important, cependant la nécessité de diluer les médicaments est un facteur majeur d'imprécision, voire d'erreur, sur les doses administrées. Il est nécessaire que, dans chaque service accueillant des nouveau-nés, des procédures validées décrivent les méthodes de préparation et d'injection des médicaments aux patients.

Conclusion

La population néonatale est une population orpheline quant à l'évaluation des médicaments. Cependant, grâce aux progrès méthodologiques tant techniques que biomathématiques récents, les connaissances sur le devenir des médicaments en période néonatale sont en augmentation rapide, permettant une rationalisation des thérapeutiques chez le nouveau-né.

Pour en savoir plus

Abduljalil K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Johnson TN. Changes in individual drug-independent system parameters during virtual paediatric pharmacokinetic trials : introducing time-varying physiology into a paediatric PBPK model. AAPS J 2014 ; 16 : 568–76.

Anderson BJ, Holford NH. Understanding dosing : children are small adults, neonates are immature children. Arch Dis Child 2013 ; 98 : 737–44.

Gwee A, Cranswick N. Anti-infective use in children and pregnancy : current deficiencies and future challenges. Br J Clin Pharmacol 2015 ; 79 : 216–21.

Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations : a review of challenges and progress. Pediatrics 2014 ; 134 : 361–72.

Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates : special considerations in physiology and trial design. Pediatr Res 2015 ; 77 : 2–9.

Sherwin CM, Medlicott NJ, Reith DM, Broadbent RS. Intravenous drug delivery in neonates : lessons learnt. Arch Dis Child 2014 ; 99 : 590–4.

Wildt de SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug Metabolism for the Paediatrician. Arch Dis Child 2014 ; 99 : 1137–42.

Yu G, Zheng QS, Li GF. Similarities and Differences in Gastrointestinal Physiology Between Neonates and Adults : a Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Perspective. AAPS J 2014 ; 16 : 1162–6.

Chapitre 9

Soins de développement en réanimation néonatale

J.-C. Picaud

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le développement des soins périnatals a abouti à une réduction significative de la mortalité des enfants prématurés, mais la morbidité reste élevée. À long terme, des troubles des apprentissages et du comportement peuvent survenir à l'âge préscolaire et s'associent aux anomalies du développement neuromoteur et sensoriel qui sont classiques chez ces enfants.

Les grands prématurés naissent pendant une période critique du développement cérébral (synaptogénèse intense). Ce développement rapide des réseaux de neurones peut être influencé par l'environnement en néonatologie, c'est-à-dire par des dys-stimulations sensorielles et motrices, mais aussi par l'absence de stimulations sensorielles adaptées, dont beaucoup peuvent être fournies par les parents. Certaines études montrent que les modifications des pratiques de soin visant à éviter les dys-stimulations et à soutenir le développement de l'enfant peuvent réduire la morbidité néonatale immédiate et à long terme.

L'enfant prématuré passe d'un environnement intra-utérin, où les stimulations sont régulées et naturelles, à un environnement où elles sont nombreuses, chaotiques (rythme imposé par les soins) et intenses, c'est-à-dire non adaptées. Elles n'ont pas de signification pour l'enfant.

Les soins individualisés consistent à centrer les soins sur le patient et sur sa famille (*individualised family centered care*) et à créer un environnement qui minimise le stress tout en soutenant le développement de l'enfant et sa famille. Ils permettent de réduire les conséquences de l'hospitalisation sur ceux-ci, ce qui favorise un bon développement neurologique et réduit le risque de troubles cognitifs et du comportement (encadré 9.1).

Ainsi, les soins individualisés de développement sont devenus un standard de soins, c'est-à-dire qu'ils sont intégrés dans les modalités de prise en charge des enfants prématurés, au même titre que les soins plus techniques (ventilation assistée, médicaments, support nutritionnel, etc.).

ENCADRÉ 9.1 Objectifs des soins de développement

Pour l'enfant :

- réduction du stress;
- protection des rythmes de sommeil;
- soutien de la croissance et du bien-être;
- soutien des comportements émergents à chaque étape du développement neurosensoriel.

Pour la famille :

- soutenir l'implication des parents dans les soins;
- améliorer le bien-être émotionnel et social de la famille.

Pour cela, les soins individualisés de développement associent des stratégies environnementales et comportementales qui :

- d'une part, soutiennent l'enfant en favorisant des comportements de bien-être, en mettant en place des stratégies spécifiques de soutien (peau à peau, enveloppement, succion, etc.), en favorisant le lien parents-enfant. Le positionnement facilité par le cocon favorise la position en flexion des membres, facilite la motricité active de l'enfant et prévient les positions pathologiques;
- d'autre part, évitent les dys-stimulations liées à l'environnement dans les unités de réanimation néonatale et de soins intensifs : prévention de la douleur, respect du sommeil profond, prévention de l'exposition à la lumière directe, prévention de l'exposition aux bruits (encadré 9.2).

Ces stratégies reposent sur une observation fine du comportement de l'enfant afin d'évaluer ses réactions lors des soins et notamment sa capacité de récupération après ceux-ci. Cette évaluation précise de l'enfant permet aux professionnels de réaliser les soins en fonction de la capacité de chaque enfant : c'est le cœur de l'individualisation des soins.

La technique d'observation nécessite une formation spécialisée, qui apprend aux professionnels à analyser le comportement de l'enfant, à l'interpréter et à élaborer un programme individualisé de soins. Cette phase d'apprentissage est indispensable et doit concerner l'ensemble des professionnels. Elle s'inscrit en général dans un programme de formation coordonné et structuré type NIDCAP (*Neonatal Individualized Developmental Care Program*). À la phase d'apprentissage, l'utilisation d'une échelle d'évaluation du comportement est essentielle. Elle permet de se perfectionner dans l'analyse comportementale, qui évalue la capacité de chaque enfant à maintenir un bon équilibre entre cinq systèmes décrits par Heidelise Als qui a élaboré le programme NIDCAP : système autonome, système moteur, système veille-sommeil, système attention-interaction, système d'autorégulation. Il s'agit donc d'analyser comment les stimulations extérieures, positives ou négatives, influencent ces systèmes et comment l'enfant fait face et organise ses réponses aux stimulations (figure 9.1).

Les soins individualisés de développement contribuent à soutenir fortement la mise en place de l'allaitement maternel et l'établissement de la relation parents-enfant. Les bénéfices spécifiques de l'allaitement maternel chez l'enfant prématuré sont bien connus (réduction du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante et d'infection tardive, meilleur développement cognitif). La qualité de la relation parents-enfant et la bonne connaissance par les parents des compétences de leur enfant sont essentielles pour ces enfants à

ENCADRÉ 9.2 Utilisation des stratégies comportementales dans les pratiques de soin en néonatologie

Réduire l'exposition aux stimulus nocifs

Éviter/prévenir/traiter la douleur

- Évaluation systématique douleur et inconfort.
- Réduction du nombre de procédures douloureuses.
- Avoir conscience que même les procédures «standard» (ex. : changement de couche, prise de température, pose de sonde gastrique, soins de bouche) génèrent de l'inconfort et du stress.
- Utilisation, pendant ces procédures, de techniques de soutien pour réduire la réponse au stress.
- Mesures adaptées pour réduire la douleur :
  - mesures non médicamenteuses: saccharose, réduction des stimulations environnementales nocives (bruits, lumière, etc.), limitation de la stimulation multi-sensorielle, peau à peau, emmaillotement ou maintien doux des mains réunies sur le thorax et/ou des jambes repliées, succion non nutritive (sucette, coton-tige imprégné de lait maternel ou de saccharose), allaitement au sein, agrippement d'un doigt ;
  - ± association à des médicaments lorsque les mesures non médicamenteuses ne suffisent pas à réduire la douleur (ou pour des procédures «mineures» chez les enfants en situation de réanimation).

Réduire l'exposition à la lumière

- Surveiller le niveau d'intensité lumineuse dans l'unité.
- L'intensité lumineuse doit être ajustable afin de permettre une surveillance clinique efficace tout en :
  - se situant à des niveaux d'éclairage recommandés (10 à 600 lux) ;
  - évitant la lumière constante dans l'unité, qui interfère avec les rythmes naturels et sur-stimule l'enfant.
- Individualiser l'environnement lumineux de chaque enfant :
  - niveau d'éclairage réglable ;
  - lampe individuelle pour les procédures et l'observation.
- Protéger les enfants de la lumière directe :
  - cache-couveuse préservant le cycle jour-nuit ;
  - protection des yeux quand nécessaire (geste technique, photothérapie, etc.).

Réduire l'exposition au bruit

- Évaluer l'environnement sonore : le niveau ne doit pas dépasser 45 dB.
- Limiter les pics sonores : sensibiliser l'équipe soignante, utiliser un capteur sonore qui signale les intensités sonores supérieures à 65 dB.
- Fermer doucement les hublots des couveuses, ne pas poser d'objet sur la couveuse.
- Encourager le personnel et les visiteurs à parler doucement
- Instaurer des périodes de calme limitées dans le temps, sur le nycthémère.
- Éviter de parler près des enfants en berceau ouvert.
- Choisir du matériel en tenant compte du niveau acoustique.
- Régler les appareils (respirateurs, générateurs de CPAP, scopes etc.) de façon adaptée à la situation de l'enfant, afin qu'ils n'alarment pas pour rien.
- Intervenir rapidement quand une alarme sonne, afin d'apporter une solution au problème qui a déclenché l'alarme et de l'arrêter dès que possible, déporter les alarmes hors de la chambre.
- Si rénovation, choisir des matériaux peu réverbérant.

Réduire l'exposition aux odeurs fortes

- Bien laisser sécher les mains après application d'une solution hydro-alcoolique.
- Éviter l'utilisation de produits odorants (décollant d'adhésifs, désinfectants).

Réduire les dys-stimulations vestibulaires

- Mobiliser l'enfant doucement.

Le soutien postural

- Changer régulièrement la posture de chaque enfant au cours du nycthémère, tout en évaluant sa réaction sur le plan végétatif et comportemental.
- Faciliter la posture physiologique en flexion et réduire les mouvements en extension (cocons, coussin en microbilles, langes roulés).
- Fournir la possibilité d'un soutien plantaire et dorsal, faciliter l'enroulement du bassin.
- Faciliter les manœuvres d'autorégulation (contact mains-bouche, deux mains devant le visage, deux pieds en contact).
- Maintenir la tête et des jambes dans l'axe du corps.
- Faciliter la détente de la nuque.

La manipulation de l'enfant de façon appropriée

- Introduire le toucher doucement et laisser du temps à l'enfant pour s'adapter aux changements de position.
- Manipuler l'enfant en minimisant le stress et les réponses non contrôlées.
- Contenir l'enfant en utilisant les mains ou emmailloter légèrement l'enfant pour le contenir et le maintenir dans une position en flexion.
- Mobiliser l'enfant doucement et le garder en contact avec la surface de support autant que possible.

Le peau à peau

Voir encadré 9.3.

(*Suite au verso*)

La succion non nutritive

- Offrir à l'enfant la possibilité de sucer le doigt, une sucette ou tout autre objet adapté :
  – lors des soins ;
  – lors de l'alimentation par sonde (facilite la transition vers la tétée).

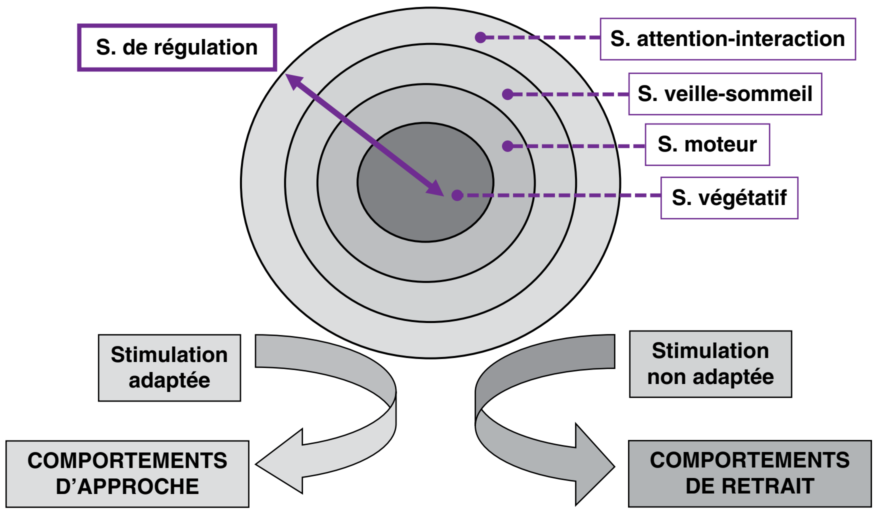
L'adaptation des pratiques de l'équipe

- Analyser le comportement et les réactions de stress des enfants lors des soins pour adapter leur déroulement : retarder ou modifier les soins si nécessaire.
- Regrouper les soins afin de minimiser le nombre de fois où l'enfant a besoin d'être réveillé et dérangé et donc de protéger les périodes de sommeil profond. Attention, chez les plus immatures, le regroupement des soins doit impérativement être associé à une évaluation précise de la tolérance des soins.

NB : les phases de sommeil étant très courtes chez l'enfant prématuré, le fait de respecter le sommeil profond ne perturbe pas l'organisation des soins au sein de l'unité de néonatologie.

La participation des parents

- Impliquer les parents autant que possible dans les soins.
- Favoriser leur compréhension du comportement de leur enfant, afin qu'ils deviennent plus confiants. Participer activement aux soins de base leur permet de faire l'expérience d'interactions positives avec leur bébé.



Rose Régulière (40 – 60/min) Régulier (120-160/min) Régulière	**VÉGÉTATIF** Couleur Respiration Fréquence cardiaque Digestion	Pâle, marbré, sombre Irrégulière, apnées, tachypnée Bradycardie, tachycardie Nausées, hoquet, régurgitations
Flexion, mains sur le visage Adapté Doux, fluides, efforts de préhension, recherche succion	**MOTEUR** Posture Tonus Mouvements	Extension membres, dos arqué, salut, extension doigts, assis dans l'air Hypotonie membres, hypertonie Agitation, sursauts, tortillements
Différenciés Harmonieuse	**VEILLE-SOMMEIL** Stades Transition	Mal différenciés Chaotique
Calme Attentif Ouvert	**ATTENTION** Attitude Regard Visage	Agitation Flottant, détournement Fixe

Figure 9.1

Représentation schématique du principe de l'évaluation comportementale selon les principes du programme NIDCAP, reposant sur l'interaction entre cinq systèmes (S).

haut risque d'anomalie du développement et chez lesquels il est important d'éviter le phénomène de sur-handicap lié à un trouble relationnel ajouté à une éventuelle séquelle neurosensorielle.

Ces stratégies ne correspondent pas à de simples techniques de puériculture, mais bel et bien à des stratégies de soins que les professionnels de santé doivent apprendre à appliquer grâce à des programmes structurés qui permettent de former l'ensemble de l'équipe et d'éviter en leur sein des différences de pratiques, qui sont courantes en phase d'apprentissage de toute nouvelle technique de soins.

Les stratégies **environnementales** reposent sur la prévention des dys-stimulations induites par l'environnement de l'enfant. Il s'agit de prévenir des stimulations lumineuses et auditives intempestives. Par exemple, l'exposition à un niveau sonore supérieur à 70 dB altère la stabilité végétative de l'enfant et son sommeil, induisant désaturation et tachycardie. Des recommandations précises existent quant au niveau sonore maximal (45 dB) ou lumineux (600 lux le jour et 10 lux la nuit). Il ne s'agit aucunement de plonger les enfants dans le noir de façon permanente, mais bien de limiter l'exposition à la lumière tout en respectant un cycle jour-nuit essentiel pour leur développement. De la même façon, il ne s'agit pas de prévenir l'exposition à tous les bruits, mais de faire en sorte que ces bruits ne soient pas excessifs d'une part, et d'autre part qu'ils soient significants pour l'enfant (exemple de la voix parentale ou des soignants lors des soins effectués à l'enfant). Ces stratégies nécessitent l'investissement et la bonne coordination des professionnels, c'est-à-dire leur compréhension de l'impact négatif de ces dys-stimulations sur le développement des enfants.

Les stratégies **comportementales** reposent sur l'utilisation de pratiques destinées à stabiliser l'enfant et qui lui permettent de faire face aux stimulations environnementales. Il s'agit de la succion non nutritive, du peau à peau, de l'enveloppement (par un lange ou par les mains, voire par la voix, lors des différents soins), mais aussi de l'installation de l'enfant prématuré en position appropriée, c'est-à-dire en flexion, avec des soutiens au niveau de la tête, du dos et des pieds. Cette position doit permettre à l'enfant de développer une motricité libre et notamment de pouvoir ramener les deux pieds en contact et les deux mains devant le visage, stratégie qui l'aide à se regrouper afin de se stabiliser durant et après les soins.

La **participation des parents** à ces stratégies environnementales et comportementales est absolument essentielle. De nos jours, ils sont bien informés de ce que représentent ces stratégies et les considèrent comme des soins essentiels pour leur enfant (exemple du peau à peau). En fonction des possibilités des parents (contexte familial, éloignement géographique, etc.), il est de la responsabilité des professionnels de tout faire pour que les parents puissent avoir un accès facilité à leur enfant 24 heures sur 24 et participer à la prise en charge de leur enfant de façon active.

La **mise en place pratique** de ces soins individualisés de développement en réanimation néonatale nécessite de les concilier avec les impératifs de sécurité et de réalisation des soins. Cela suppose l'investissement de tous les professionnels à toutes les étapes de la prise en charge. La réalisation des soins n'est possible que si les stratégies et les modalités de prise en charge des patients ont été préalablement réfléchies pour être les moins agressives possibles. Il s'agit donc véritablement d'individualiser la prise en charge afin de l'ajuster pour obtenir le meilleur compromis entre une bonne efficacité et une moindre agressivité. Ainsi, concernant les techniques de ventilation assistée, faut-il ajuster les moyens d'assistance ventilatoire aux besoins réels de l'enfant : de la ventilation assistée à la ventilation non invasive puis à la mise en place de lunettes, et enfin au sevrage de tout soutien ventilatoire dès que possible en fonction des capacités de chaque enfant. Le choix des matériels utilisés est extrêmement important, ainsi que la gestion des alarmes qui sont sources d'un bruit significatif susceptible de déstabiliser l'enfant et son environnement.

La possibilité de disposer de **chambres individuelles** est un atout pour la mise en place des soins de développement, mais l'essentiel réside dans la relation que les professionnels et les parents développeront avec l'enfant. Les chambres seules favorisent la présence parentale prolongée ainsi que l'individualisation de l'environnement de l'enfant à ses besoins propres. Il existe encore certaines discussions concernant le bénéfice réel à long terme de ce type de structures, qui ne sont intéressantes que si elles sont associées à une présence parentale importante.

La question de l'**exposition lumineuse** est cruciale car elle peut interférer avec la bonne surveillance de l'enfant, notamment à la phase aiguë en réanimation. L'exposition à la lumière influence la mise en place des rythmes circadiens et l'organisation du sommeil. L'objectif est de prévenir l'exposition lumineuse excessive, notamment l'éclairage direct des yeux de l'enfant. En aucun cas il n'est préconisé de plonger l'enfant dans le noir en permanence, ce qui est potentiellement délétère pour son développement. Le respect de l'alternance jour-nuit dans les unités de néonatologie, avec des intensités lumineuses modérées, à partir de 31 SA est important. Il est donc possible de mettre en place des stratégies de type cache-couveuse partiel qui permettent à la fois de protéger l'enfant d'une exposition lumineuse

intempestive tout en préservant une surveillance visuelle bien souvent nécessaire chez les enfants qui ont besoin de ventilation assistée et de cathéters veineux centraux à la phase aiguë de la prise en charge.

Le **peau à peau** (PAP) est aussi une stratégie qui peut être difficile à mettre en place à la phase précoce. Il se définit comme le portage d'un enfant vêtu seulement d'une couche et d'un bonnet, strictement peau contre peau, contre le thorax de sa mère ou de son père, et revêtu d'une couverture. Il associe un soutien postural, des stimulations sensorielles (audition, olfaction, goût), un enveloppement et éventuellement une succion non nutritive. Il s'inscrit dans le cadre des soins de type « kangourou » (*kangaroo mother care*, *KMC*) qui consistent à favoriser le contact peau à peau de façon précoce et prolongée, mais aussi à favoriser l'allaitement exclusif et la sortie précoce avec suivi ambulatoire. Les bénéfices du PAP sont majeurs dans les pays non industrialisés puisqu'il permet de réduire la mortalité des enfants prématurés. Dans les pays industrialisés, la pratique d'un peau à peau intermittent permet de réduire la morbidité et contribue au bon développement cognitif et émotionnel de ces enfants. Les études qui ont analysé les paramètres cardiorespiratoires pendant le PAP ont rapporté une stabilité, voire une amélioration de ces paramètres. Cependant, chez ceux qui ont préalablement besoin d'oxygène, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire, une réduction minime de la saturation en oxygène (SpO_2) ont été rapportées. Ces effets sont mineurs au regard des bénéfices et justifient de ne réaliser le PAP que sous monitorage. Ils peuvent être minimisés d'une part en veillant à ne réaliser le PAP que chez les enfants assez stables, et d'autre part en étant particulièrement vigilant lors des phases de sortie et de retour dans la couveuse qui sont potentiellement déstabilisatrices pour l'enfant. La « stabilité » signifie que les professionnels pensent que l'enfant peut supporter le passage en PAP, même s'il est par exemple encore intubé et ventilé. De la même façon, il n'y a pas d'âge gestationnel limite en dessous duquel le PAP est contre-indiqué. Il faut juste tenir compte du fait qu'un âge gestationnel inférieur à 28 SA augmente le risque de chute de température lors du PAP, et être particulièrement vigilant chez ces patients. Lorsque les professionnels ne connaissent pas assez bien les bénéfices du PAP, la balance bénéfice-risque peut pencher en défaveur du PAP, ce qui retarde le début du PAP et peut expliquer les différences de pratiques observées dans les différents pays et selon les services (encadré 9.3).

Il appartient aux professionnels de faire en sorte que la mise en place se fasse dans de bonnes conditions et soit bénéfique pour l'enfant, notamment lors du premier PAP. Il faut donc être en mesure de définir de façon précise, dans le cadre d'une bonne collaboration entre médecins et infirmières, à quel moment l'enfant pourra passer en PAP sans risquer de l'exposer à une déstabilisation. Celle-ci pourrait d'ailleurs être mal vécue par les parents et compromettre la suite des passages en PAP. Le peau à peau est dorénavant considéré

ENCADRÉ 9.3 **Bénéfices du peau à peau (PAP)**

- Aide à la stabilité végétative (fréquences cardiaque et respiratoire, SpO_2).

Attention chez les enfants instables sur le plan cardiorespiratoire.

- Augmentation significative du sommeil pendant le portage et meilleure organisation du sommeil à terme.
- Réduction des pleurs par rapport aux périodes passées en couveuse.
- Réduction de la douleur lors des gestes potentiellement douloureux et récupération plus rapide après le geste.
- Amélioration du tonus vagal entre 32 et 37 SA.
- Amélioration de la croissance postnatale et périmètre crânien plus élevé à six mois.
- Maintien de la température corporelle (voire légère augmentation).

Attention à la stabilité de la température lors du PAP si AG inférieur à 28 SA.

- Stabilité de FC, FR et SpO_2 (attention chez les enfants instables).
- Augmentation de la proportion d'enfants allaités à la sortie.
- Diminution de la durée d'hospitalisation.

- Amélioration des scores de développement psychomoteur durant l'enfance.
- Amélioration de la modulation de l'émotivité et de l'attention.
- Réduction des difficultés comportementales durant l'enfance.

- Soutien de l'attachement par réduction du stress, et soutien des comportements de maternage.
- Amélioration du lien parents-enfants et des interactions au sein de la triade mère-père-enfant.
- Amélioration de la perception des compétences de l'enfant par la mère.
- Amélioration de la sensibilité des parents aux besoins de l'enfant.
- Réduction des états dépressifs maternels.
- L'amélioration de la sensation de compétence personnelle des parents (estime de soi).

SpO_2 : saturation périphérique en oxygène, AG : âge gestationnel, SA : semaines d'aménorrhée

par les parents comme un soin à part entière. Il est donc important de les informer des conditions dans lesquelles le PAP pourra être réalisé en toute sécurité, notamment durant les premières semaines de vie pendant lesquelles les enfants prématurés ne sont pas bien stables (encadré 9.4).

Le soutien des parents passe par leur information précise concernant les compétences de leur enfant et la façon dont ils peuvent intervenir auprès de lui, mais aussi par un soutien psychologique qui peut leur être fourni, notamment pendant la phase de réanimation. L'objectif est de leur permettre de participer aux soins de façon active et en toute sécurité. Cette guidance parentale doit débuter dès la salle de naissance et se poursuivre dans l'unité, puis continuer après la sortie du service dans le cadre des réseaux de suivi. Seules ces stratégies permettent aux parents de mieux connaître leur enfant et d'éviter des distorsions affectives, des phénomènes d'angoisse et de dépression parentale durant l'hospitalisation et dans les mois qui suivent.

ENCADRÉ 9.4 Modalités du peau à peau (PAP)

Quand et comment le proposer ?

- À la phase initiale de la prise en charge et lorsque l'enfant traverse des phases de moindre stabilité (infection, entérocolite, dysplasie broncho-pulmonaire, etc.), il est fondamental de réaliser une évaluation commune, médicale et infirmière, de la stabilité de l'enfant
- Ensuite, le PAP doit être considéré comme un soin « standard » et proposé systématiquement, sauf évolution particulière de l'enfant (voir ci-dessus).

Comment le réaliser ?

- Portage d'un enfant vêtu seulement d'une couche et d'un bonnet, strictement peau contre peau, contre le thorax de sa mère ou de son père, et revêtu d'une couverture.
- Assurer de bonnes conditions de sortie de couveuse et de retour dans la couveuse, notamment chez les enfants non « parfaitement stables » sur le plan cardiorespiratoire (besoins en O_2, ventilation assistée, ventilation non invasive) et/ou thermique (âge gestationnel inférieur à 28 SA, PN inférieur à 1000 g).

Les vérifications préalables

- Personnel formé à :
  - analyser et interpréter le comportement du nouveau-né face aux soins ;
  - prendre les mesures adaptées aux réactions de l'enfant ;
  - réaliser le peau à peau.
- Parents informés concernant :
  - les modalités de réalisation du PAP ;
  - les mesures d'hygiène indispensables (usuelles) :
    - hygiène corporelle quotidienne (savon peu ou pas parfumé),
    - tenue propre quotidienne,
    - hygiène des mains (lavage savon, solution hydro-alcoolique, ongles courts et propres),
    - masque chirurgical en cas de symptômes ORL,
    - signaler à l'équipe toute infection, notamment cutanée.

La **prévention posturale** est un élément fondamental des soins de développement et doit être mise en place de façon précoce dès la phase de réanimation. Si les effets néfastes de la position à plat dos ou à plat ventre (dite « du batracien ») ont été observés, il n'existe pas de travaux qui démontrent un bénéfice majeur de telle ou telle stratégie de positionnement des enfants prématurés. Il existe un consensus pour dire qu'il faut changer régulièrement la posture de chaque enfant au cours du nycthémère, tout en évaluant sa réaction personnelle sur le plan végétatif et comportemental. Il y a également consensus pour dire que le soutien postural doit respecter la mobilité spontanée, notamment la possibilité pour l'enfant de réaliser des manœuvres d'autorégulation (contact mains-bouche, deux mains devant le visage, deux pieds en contact) et de répondre aux sollicitations sensorielles. Il doit aussi soutenir la position physiologique en flexion, en utilisant des dispositifs adaptés (cocons, langes roulés…).

Il est important de proposer à l'enfant prématuré des **sollicitations sensorielles** appropriées, c'est-à-dire adaptées à son niveau de développement et à ses capacités sensorielles. Les sensibilités tactile, vestibulaire, olfactive et gustative sont matures plus précocement que les sensibilités visuelle et auditive. Le but est de soutenir les sensibilités les plus matures (afin d'éviter tout effet de privation) et de protéger les systèmes les moins matures contre les dys-stimulations. Ainsi, comme le temps de latence entre la sollicitation et la possibilité de réponse motrice de l'enfant prématuré est accru, des stimulations simultanées ou se succédant très rapidement se traduiront par des dys-stimulations, induisant une réaction de retrait de la part de l'enfant. Au contraire, les sollicitations adaptées aux capacités de l'enfant soutiennent sa vigilance, sa motricité spontanée et l'interaction, ce qui contribue à la maturation des systèmes sensoriels.

Au total, les soins de développement sont des stratégies qui doivent être mises en place extrêmement précocement, dès la phase de réanimation et qui doivent être enseignées aux professionnels dès la phase initiale de leur

formation, afin qu'elles soient parfaitement intégrées aux soins qui sont indispensables à la survie de ces enfants dans de bonnes conditions.

Pour en savoir plus

Anand KJ. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med 2001 ; 155 : 173–80.

American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Noise : a hazard for the fetus and newborn Pediatrics 1997 ; 100 : 724–7.

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. Pediatrics 2006 ; 118 : 2231–41.

Browne JV. Developmental care for high-risk newborns : emerging science, clinical application, and continuity from newborn intensive care unit to community. Clin Perinatol 2011 ; 38 : 719–29.

Lagercrantz H. The newborn brain, Neuroscience and clinical application. 2e edition Cambridge : Cambridge University Press ; 2010.

Liu WF, Laudert S, Perkins B, Macmillan-York E, Martin S, Graven S. NIC/Q 2005 Physical Environment Exploratory Group. The development of potentially better practices to support the neurodevelopment of infants in the NICU. J Perinatol 2007 ; 27(Suppl 2) : S48–74.

White RD, Smith JA, Shepley MM. Committee to Establish Recommended Standards for Newborn ICU Design. J Perinatol. Recommended standards for newborn ICU design, eighth edition 2013 ; 33(Suppl 1) : S2–16.

Chapitre 10

Environnement du nouveau-né et spécificité de l'extrême prématuré : thermorégulation

S. Lescure

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

La thermorégulation a toujours été un enjeu très important en néonatologie. L'apparition des premières couveuses à la fin du XIXe siècle a permis de diminuer de moitié la mortalité des nouveau-nés de moins de 2000 g. Dans les années 1960, Silverman avait déjà démontré le lien entre incubateurs à air humidifié, contrôle de la température et mortalité néonatale. Depuis, de nombreuses études ont montré la corrélation entre hypothermie et mortalité et/ou morbidité néonatale (encadré 10.1).

ENCADRÉ 10.1 Enjeux de l'hypothermie chez le nouveau-né

Dans EPICure 1,40 % des nouveau-nés étaient admis en néonatologie avec une température inférieure à 35 °C. L'hypothermie représentait un facteur de risque indépendant d'augmentation de la mortalité (OR = 1,72 [1,17– 2,56]). La morbidité est également très augmentée, particulièrement si l'hypothermie est prolongée. Hypoglycémie, acidose, dysplasie broncho-pulmonaire, hémorragies intracrâniennes, et sepsis secondaires sont ainsi communément associées à l'hypothermie dans la littérature médicale.

Le but est donc de maintenir le nouveau-né en *zone de neutralité thermique*. La zone de neutralité thermique est la température ambiante à laquelle la température corporelle est normale et l'activité métabolique ainsi que la consommation en oxygène minimales. Elle dépend des âges gestationnel mais aussi postnatal et est estimée à environ 35-36,5 °C pour un prématuré modéré, à 32 °C pour un nouveau-né à terme dans les premiers jours de vie et à 22 °C pour un adulte.

Mécanismes de la thermorégulation

L'équilibre thermique dépend de deux paramètres : **la production endogène de chaleur** et **les échanges avec le milieu extérieur**. Cette régulation s'effectue au niveau des **centres régulateurs de l'hypothalamus** qui reçoivent et analysent les données des thermorécepteurs périphériques (situés essentiellement dans la peau) et centraux (dans l'hypothalamus, la moelle épinière et les organes abdominaux). Les stimuli thermiques transitent également via le thalamus jusqu'au cortex afin d'engendrer des comportements conscients de maîtrise de la température.

La production endogène de chaleur, ou thermogenèse, chez le nouveau-né est différente de celle de l'adulte puisqu'elle est dite sans frisson. Il n'existe pas de thermogenèse musculaire mais une thermogenèse chimique par oxydation de la graisse brune. Elle est fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal, du poids, de l'activité métabolique (plus faible en cas d'hypoxie), des pathologies du nouveau-né et de la période de la journée (notamment postprandiale). Ainsi, chez le nouveau-né, une part importante de chaleur est produite par le foie et le cerveau, alors que chez l'adulte elle provient surtout des muscles squelettiques. Il existe également chez le nouveau-né une réaction motrice au froid et une vasoconstriction périphérique.

La thermolyse dépend surtout de la vasodilatation et des glandes sudoripares fonctionnelles à terme. La thermorégulation chez le prématuré a des particularités exposées dans l'encadré 10.2.

ENCADRÉ 10.2 Particularités de la thermorégulation chez le prématuré

Diminution de la thermogenèse
L'activité métabolique est réduite et plus longue à s'établir. La graisse brune présente dès 26 SA est en plus faible quantité.

Diminution de la thermolyse
La sécrétion sudorale est très limitée et ne concerne que la face et la tête.

Augmentation des pertes de chaleur
La faible épaisseur du tissu graisseux sous-cutané réduit l'efficacité de la vasoconstriction.
Le rapport surface/volume est augmenté, ce qui facilite les pertes.
Surtout la peau est immature et ne joue pas son rôle de barrière.

La peau du prématuré (voir chapitre 113)

La peau constitue une barrière physique dont la composante la plus importante est constituée par le stratum corneum, couche la plus superficielle de l'épiderme. Cette fonction barrière a notamment un rôle essentiel pour éviter les pertes en eau transépidermiques (*trans epidermal water loss* ou TEWL) qui constituent l'essentiel des pertes insensibles en eau. Cette perte d'eau s'accompagne également d'une perte de chaleur, puisque la perte transcutanée d'1 ml d'eau correspond à une perte de 0,58 kcal.

Ce rôle de protection qu'assure l'épiderme est lié à son épaisseur et au contenu lipidique de la barrière épidermique, deux éléments directement corrélés à l'âge gestationnel de l'enfant.

En postnatal, la vitesse de maturation de l'épiderme du bébé né prématurément est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et peut prendre de deux semaines à quatre à six semaines chez les plus immatures.

Comment diminuer le TEWL ?

Les actions sur la fonction barrière de l'épiderme

L'utilisation de **couvertures en plastique ou de tunnels en plexiglas** a permis déjà depuis de nombreuses années une réduction du TEWL. Plus récemment, des **sacs plastiques en polyéthylène** ont été utilisés, notamment en salle de naissance et ont montré leur efficacité.

L'utilisation de **membranes semi-perméables** telles que Opsite® ou Tegaderm® ne diminue que de 50 % le TEWL mais permet de protéger la peau contre les traumatismes liés aux décollements d'adhésifs.

Enfin, l'utilisation d'**émollients** (mélange de paraffine et lanoline tel qu'Aquaphor® ou Eucerin®, ou bien huile de noix de coco, tournesol, colza, ou encore Bépanthen®) a montré une nette amélioration de l'état cutané et une diminution du TEWL mais un risque potentiellement augmenté de sepsis chez les enfants de très petit poids (inférieur à 1000 g).

Les actions sur l'environnement

La perte en eau transcutanée est un processus physique qui dépend complètement de la teneur en eau de l'atmosphère qui entoure le bébé. Ainsi, augmenter le taux d'humidité permet de diminuer de façon importante le TEWL. Ceci est illustré dans le tableau 10.1.

Tableau 10.1 Pertes par évaporation en g/kg/j chez un prématuré de 25–27 SA en fonction de l'humidité environnante.

Humidification / Âge	20 %	50 %	80 %
J0	205	129	53
J7	63	43	15

D'après les travaux d'Hammarlund et al. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. Acta Paediatr Scand 1983 ; 72 : 721–728.

En pratique en néonatologie

La surveillance

Surveiller la température chez le bébé prématuré pose deux problèmes. D'abord il est nécessaire de définir une « température normale attendue », qui dépend du lieu et de la méthode de mesure. L'idéal est d'avoir une estimation de la température centrale, mais ce n'est pas toujours facile en pratique. Par ailleurs, une température centrale normale ne signifie pas que l'enfant est en zone de neutralité thermique.

La mesure de la température

La mesure de la température centrale par thermomètre

La mesure la plus fiable semble la température œsophagienne, mais très peu réalisable en pratique. La mesure répétée de la température rectale n'est pas recommandée du fait du risque traumatique. **La mesure de la température au creux axillaire exige le bras le long du corps et un thermomètre placé dans un axe longitudinal parallèle au bras** et non perpendiculaire. Une étude récente montre que la mesure de la température centrale dans le creux axillaire gauche est équivalente à la mesure rectale chez le nouveau-né à terme.

La mesure de la température par sonde cutanée (voir encadré 10.3)

- Température cutanée centrale (= température centrale – 0,1 à 0,5 °C) : en décubitus ventral, sonde placée entre abdomen et matelas ; en décubitus dorsal, sonde placée entre dos et matelas.
- Température cutanée périphérique (= température centrale – 0,5 à 1 °C) : en décubitus ventral, sonde fixée en région lombaire ; en décubitus dorsal, sonde fixée sur le foie.

ENCADRÉ 10.3 Normes de température

Température centrale (rectale et axillaire) :

- à terme : 36,5 °C–37,5 °C ;
- prématuré : 36,8 °C–37,3 °C.

Il est nécessaire d'avoir un écart entre température centrale et périphérique inférieur à 0,5 °C–1 °C pour éviter un stress thermique.

Le matériel

Pertes de chaleur

Les pertes de chaleur se font par la peau ou par les voies aériennes selon **quatre mécanismes** :

- Radiation : le bébé est réchauffé ou refroidi à distance par les objets environnants et les parois de l'incubateur. Les échanges thermiques sont fonction de la température des objets et de la distance qui les sépare de l'enfant.
- Conduction : le bébé est réchauffé ou refroidi par les objets avec lesquels il est en contact direct (exemple : matelas). Les échanges thermiques sont fonction de la température des objets contacts et de leur surface.
- Convection : l'enfant est réchauffé ou refroidi par l'air qui circule autour de lui. Les échanges thermiques sont fonction de la température de l'air, de la vitesse de l'air et du taux d'humidité.
- Évaporation : l'enfant est refroidi par l'évaporation d'eau à travers la surface de sa peau. Les pertes de chaleur sont fonction de l'humidité de l'air ambiant, de la vitesse de convection de l'air, de la température de l'air et du degré de maturation de la peau.

L'incubateur fermé

La chaleur est apportée par convection. Le fonctionnement de l'incubateur est optimal dans une pièce chauffée à 25 °C, ce qui minimise les pertes par radiation et la condensation de l'humidité sur les parois. Il peut exister des pertes par conduction essentiellement liées aux matelas, mais qui restent faibles puisque la majorité des nouveaux matelas ne sont pas thermo-conductifs. Les pertes par radiations sont diminuées par l'utilisation d'incubateurs à double paroi. En outre, les pertes les plus importantes restent celles par convection, notamment lors de l'ouverture des portes.

Enfin, il est également très important de ne pas dévier le flux d'air chaud vers le bébé ou d'obstruer les orifices de sortie de circulation d'air chaud étant donné le risque de brûlures graves pour l'enfant.

La table radiante

La chaleur est apportée par radiation. Il est important que la rampe chauffante soit bien axée sur le corps de l'enfant. Les pertes de chaleur se font essentiellement par convection, notamment s'il existe des courants d'air dans la pièce. La capacité de réchauffement est supérieure et plus rapide qu'en incubateur fermé mais les pertes par évaporation restent majeures, ce qui limite leur utilisation pour le grand prématuré.

Le berceau chauffant

La chaleur est transmise par conduction grâce à un matelas gel chauffé dont la température est contrôlée par un thermostat jusqu'à 37 °C. Le nouveau-né est habillé. Les pertes par évaporation et par convection dépendent de la circulation d'air autour du berceau ainsi que de l'humidification et de la température de la pièce. Ce mode de réchauffement est destiné aux nouveau-nés ayant déjà un certain contrôle de leur équilibre thermique.

Les modes de contrôle de la température en incubateur et table radiante

Le mode « air »

La température de chauffe est réglée et fixe. La température de l'enfant est surveillée par une sonde cutanée. Le soignant modifie manuellement la température réglée en fonction des besoins de l'enfant.

Le mode « cutané » ou servo-contrôle

La chauffe de l'incubateur est régulée en fonction de la température cutanée de commande réglée et de la température de l'enfant objectivée par une sonde cutanée.

Il est obligatoire d'utiliser ce mode sauf circonstances particulières qui ne peuvent être que transitoires.

Le réchauffeur pour respirateur

Chez les nouveau-nés avec support respiratoire, il paraît également fondamental de pouvoir réchauffer l'air qui est administré à l'enfant, que ce soit en ventilation mécanique ou en ventilation non-invasive.

L'humidification

Les pertes hydriques insensibles du nouveau-né sont d'origines cutanée et pulmonaire. Elles se font par évaporation et sont accompagnées d'une perte de chaleur qui conduit rapidement au risque de déshydratation majeure et d'hypercatabolisme.

Il paraît donc primordial que le grand prématuré soit installé dans un incubateur humidifié. Tous les enfants de moins de 32 SA devraient être installés dans un incubateur avec une humidité supérieure à 80 % initialement. Il est

nécessaire de maintenir une humidification élevée pendant au moins quatre semaines chez le moins de 26 SA et pendant au moins deux semaines chez le moins de 30 SA. La diminution de l'humidification doit ensuite être très progressive et fonction de la croissance pondérale et de la capacité d'autorégulation thermique de chaque bébé.

Un fort taux d'humidification nécessite une température de l'incubateur élevée et une température de la pièce environnante également élevée pour éviter les phénomènes de condensation.

Les situations cliniques particulières

La salle de naissance

La naissance est une période particulièrement délicate où le nouveau-né est exposé à un environnement beaucoup plus froid qu'in utero. La température fœtale est supérieure d'un degré Celsius à celle de la mère. À la naissance les pertes de chaleur se font par radiation, convection et surtout évaporation. L'utilisation de sacs en polyéthylène, associés à un bonnet, permet de limiter le stress thermique chez le prématuré et est largement recommandée. Il est recommandé de ne plus perdre de temps à sécher l'enfant, mais de le mettre immédiatement dans le sac en plastique. Le sac n'a pas besoin d'être stérile.

La photothérapie

L'effet de la photothérapie sur le TEWL est variable. Des études ont montré que la photothérapie augmentait de 20 % les pertes transcutanées en eau mais d'autres études ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du TEWL si la température était contrôlée. Par ailleurs, les nouvelles photothérapies constituées de LED produisent beaucoup moins de chaleur. Mais elles augmentent la chaleur du capot de l'incubateur (réduisant ainsi les pertes par radiation) et il peut être nécessaire de réduire modérément la température de l'air à l'intérieur de l'incubateur pour éviter que le bébé n'ait trop chaud. Cependant, plutôt que d'augmenter systématiquement les apports hydriques de l'enfant sous photothérapie, sans doute est-il préférable de les ajuster en fonction de la balance hydrique de chaque enfant.

Le peau à peau

De nombreuse études ont montré les bénéfices du peau à peau sur le réchauffement des bébés à terme à la naissance et il fait désormais partie des recommandations américaines de la prise en charge en salle de naissance.

Concernant le bébé prématuré, et en particulier le très petit poids de naissance, des études récentes ont bien montré qu'il n'y avait aucun risque à pratiquer un peau à peau précoce chez le prématurissime (voir chapitre 8).

L'enveloppement

Avec la pratique des soins de développement, l'enveloppement dans un lange est une technique de plus en plus utilisée qui facilite la thermorégulation du nouveau-né prématuré. Cependant, il semblerait exister un risque d'hyperthermie avec une température signalée par la sonde cutanée trop élevée, conduisant à ouvrir les portes de l'incubateur pour faire refroidir l'air plus vite, ce qui entraîne une chute immédiate de l'humidité. Il est préférable de vérifier la position de la sonde thermique, de découvrir un peu l'enfant en enlevant le bonnet ou en diminuant discrètement temporairement l'enveloppement du haut du corps. Certaines équipes proposent également de passer temporairement en mode « air » avec une température de commande plus basse pour faire baisser la température à l'intérieur de l'incubateur plus vite, le temps que l'enfant retrouve une température cutanée satisfaisante.

La toilette

La toilette reste un moment délicat pour l'enfant prématuré. La dépense énergétique est grande et le risque de refroidissement important. Il semble préférable pour le très grand prématuré de fractionner cette toilette faite en incubateur et d'en diminuer la fréquence. Le risque de refroidissement est double : d'abord par l'humidification de la peau du nouveau-né, et ensuite par l'ouverture des portes de l'incubateur. L'enveloppement peut être utile pour éviter les pertes thermiques mais aussi pour soutenir le bébé.

La sortie d'incubateur

Il est habituel de proposer une sortie d'incubateur lorsque le nouveau-né pèse entre 1700 et 1800 g, mais une méta-analyse récente a montré que l'on pouvait transférer d'un incubateur fermé à une table radiante un nouveau-né de moins de 1600 g sans risque d'hypothermie et sans conséquence sur la croissance pondérale. Il faut probablement, plutôt que raisonner en termes de poids, observer chaque nouveau-né en se rappelant que ses capacités de régulation thermique sont aussi dépendantes de l'état de maturation de sa peau, qui dépend de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal.

Pour en savoir plus

Gray PH, Flenady V. Cot-nursing versus incubator care for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 8 : CD003062.

Hammarlund K, Sedin G, Stromberg B. Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. Acta Paediatr Scand 1983 ; 72 : 721–8.

Karlsson V, Heinemann AB, Sjörs G, Nykvist KH, Agren J. Early skin-to-skin care in extremely preterm infants : thermal balance and care environment. J Pediatr 2012 ; 161 : 422–6.

Kjartansson S, Hammarlund K, Sedin G. Insensible water loss from the skin during phototherapy in term and preterm infants. Acta Paediatr 1992 ; 81 : 764–8.

Knauth A, Gordin M, McNelis W, Baumgart S. Semipermeable polyurethane membrane as an artificial skin for the premature neonate. Pediatrics 1989 ; 83 : 945–50.

Laptook AR, Watkinson M. Temperature management in the delivery room. Semin Fetal Neonatal Med 2008 ; 13 : 383–91.

Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants : predictors and associated morbidities. Pediatrics 2007 ; 119 : e643–9.

Lenclen R, Mazraani M, Jugie M, et al. Utilisation d'un sac en polyéthylène : un moyen d'améliorer l'environnement thermique du prématuré en salle de naissance. Arch Pediatr 2002 ; 9 : 238–44.

Lyon A, Freer Y. Temperature monitoring and control in the newborn baby. Paediatrics and Child Health 2012 ; 22 : 127–30.

Maastrup R, Greisen G. Extremely preterm infants tolerate skin-to-skin contact during the first weeks of life. Acta Paediatr 2010 ; 99 : 1145–9.

McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight babies. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; (3) CD004210.

New K, Flenady V, Davies MW. Transfer of preterm infants from incubator to open cot at lower versus higher body weight. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 9 CD004214.

Quinn D, Newton N, Piecuch R. Effect of less frequent bathing on premature infant skin. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005 ; 34 : 741–6.

Rutter N. Temperature control and its disorder. In : Rennie JM, editor. Robertson's textbook of neonatology. 4th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2005.

Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. Pediatrics 1958 ; 22 : 876–86.

Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36C in low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2002 ; (1). CD001074.

van Sleuwen BE, Engelberts AC, Boere-Boonekamp MM, Kuis W, Schulpen TW, L'Hoir MP. Swaddling: a systematic review. Pediatrics 2007 ; 120 : e1097–106.

Vohra S, Roberts RS, Zhang B, Janes M, Schmidt B. Heat Loss Prevention (HeLP) in the delivery room : A randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. J Pediatr 2004 ; 145 : 750–3.

Chapitre 11

Place de la kinésithérapie en réanimation néonatale

M. Touzet

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Parallèlement à la kinésithérapie respiratoire qui reste surtout indiquée en réanimation néonatale pour améliorer et préserver la fonction cardiorespiratoire du nouveau-né, le kinésithérapeute va intervenir de plusieurs façons au sein du service. Ces interventions seront adaptées aux besoins et possibilités de chaque enfant au sein des différentes unités. Le kinésithérapeute, par ses connaissances (physiologie ostéo-articulaire, biomécanique du corps, étude du mouvement et du développement, utilisation d'outils technologiques et pratiques) mais aussi par ses compétences en observation fine du corps humain et ses capacités d'évaluation par le toucher, sera en mesure de mettre en place des actions au profit des patients et de leur famille au sein même de ces unités. Sa présence devrait être quotidienne la journée et ponctuelle la nuit pour les interventions urgentes. Il doit être impliqué dans les projets de service notamment dans la mise en place des soins de développement.

La kinésithérapie respiratoire

L'objectif de la kinésithérapie respiratoire du nouveau-né, qui a fait l'objet de peu d'études cliniques, est de lutter contre l'encombrement bronchique, que celui-ci soit présent dès la naissance (inhalations notamment), ou d'installation progressive (infections, hypersécrétions bronchiques…).

La kinésithérapie servira également à maintenir ou améliorer la souplesse thoracique et favoriser les échanges gazeux par déclenchement de certains réflexes pulmonaires (intérêt dans la dysplasie broncho-pulmonaire).

Les séances devront être adaptées, dans leur durée comme dans leur intensité, pour répondre à l'état plus ou moins précaire de l'enfant, a fortiori en présence d'enfants de très petit poids. Deux séances par jour chez les enfants intubés-ventilés peuvent être nécessaires, en dehors bien sûr, des contre-indications que nous étudierons plus loin. Chez l'enfant non intubé, en particulier en ventilation non-invasive, une séance par jour est souvent utile.

Les manœuvres

Bien qu'encore utilisés dans les pays anglo-saxons, le drainage de posture et les percussions sont pour nous contre-indiqués, voire dangereux chez le nouveau-né, surtout prématuré. Nos techniques, utilisées depuis le début des années 1970, ont été affinées progressivement pour répondre aux besoins d'enfants de plus en plus petits. Elles comprennent les techniques décrites ci-après.

Les vibrations

Appliquées sur le thorax du nouveau-né, de préférence au temps expiratoire, elles sont réalisées par une contraction isométrique des muscles du membre supérieur de l'opérateur. Elles peuvent atteindre 25 Hz au maximum, et ont pour but d'améliorer la clairance des sécrétions bronchiques.

L'accélération ou augmentation du flux expiratoire (AFE)

Classiquement décrite comme une pression réalisée au moyen des deux mains, l'une appliquée sur la cage thoracique, l'autre sur l'abdomen, elle réalise à la fois une chasse expiratoire et une ventilation dirigée (figure 11.1). Ces pressions appliquées au début du temps expiratoire doivent impérativement respecter les axes de liberté des côtes. Le contre-appui abdominal est fortement déconseillé chez l'enfant de moins de 35 semaines d'âge gestationnel et/ou de moins de 1500 g en raison du risque d'augmentation significative de la pression veineuse centrale (et sans doute de la pression intracrânienne) lors de ces manœuvres.

Chez l'enfant de très petit poids, les pressions thoraciques associées aux vibrations seront effectuées avec la pulpe des doigts ou le bord cubital de la main.

Ces manœuvres, habituellement pratiquées sur l'enfant en décubitus dorsal, pourront s'effectuer en décubitus ventral dès lors qu'il s'agira d'une kinésithérapie d'entretien, afin de ne pas ajouter à l'inconfort du prématuré. Les pressions seront alors réalisées à l'aide du pouce posé sur le sternum, les autres doigts de la main réalisant un contre-appui dorsal.

La toux provoquée

Uniquement utilisée chez l'enfant non-intubé, elle est réalisée par une pression brève et médiane d'un doigt sur la trachée au niveau de la fourchette sternale à la fin d'une phase inspiratoire.

L'aspiration endo-trachéale

Elle constitue la phase ultime de la désobstruction du nouveau-né intubé. Elle doit avoir les qualités présentées ci-après.

Douce

La dépression doit être rigoureusement contrôlée et ce d'autant plus que l'enfant est petit. Le manomètre doit se situer entre 80 et 150 mmHg (10 et 20 kPa) suivant le

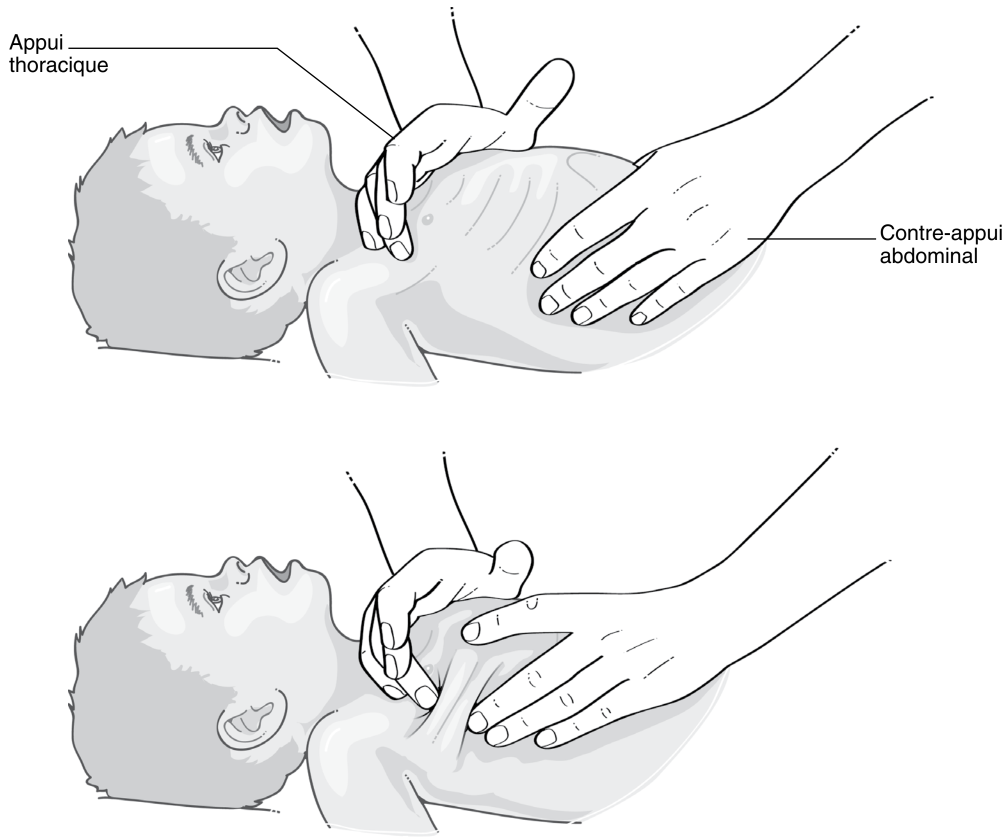


Figure 11.1

Technique d'accélération du flux expiratoire.

D'après Vinçon C. et Fausser Ch. Kinésithérapie respiratoire en pédiatrie. 2e ed. Paris : Masson ; 1993.

poids et le terme de l'enfant. Il paraît souhaitable de vérifier régulièrement la dépression à l'aide du pouce afin de palier toute défaillance matérielle.

Atraumatique

La sonde d'aspiration devra être d'un diamètre approprié, permettant un passage aisé dans le tube endo-trachéal mais également suffisamment large pour remonter un éventuel bouchon muqueux.

Il convient de ne pas descendre la sonde d'aspiration plus bas que le tube afin de prévenir toute lésion de la carène ou de l'arbre bronchique, et pour ce faire il sera nécessaire de mesurer la longueur de ce tube, soit que celui-ci aura été coupé afin de diminuer l'espace mort, soit qu'il sera d'une marque différente de celle habituellement utilisée, les sondes d'intubation n'étant pas toutes d'une même longueur pour un même calibre.

Une aspiration endo-trachéale ne devrait pas dépasser dix secondes, surtout chez l'enfant de très petit poids. Elle doit être réalisée en une seule fois. Chez certains nouveau-nés, notamment les plus petits supportant mal les aspirations, il pourra être nécessaire d'augmenter les constantes ventilatoires avant notre intervention, afin de limiter les risques de désaturation profonde et/ou de bradycardie.

Pour faciliter le passage de la sonde, nous utilisons deux à trois gouttes de sérum physiologique avant chaque aspiration. Lorsque la sonde « accroche », on peut préférer l'emploi d'une légère couche de silicone appliquée sur la sonde à l'utilisation d'une sonde de calibre inférieur.

Aseptique

Afin de prévenir tout risque infectieux, il est souhaitable d'utiliser des sondes d'aspiration à usage unique, introduites précautionneusement dans le tube endo-trachéal à l'aide d'une pince à usage unique ou de gants stériles.

L'aspiration naso-pharyngée

L'enfant respirant uniquement par le nez jusqu'à environ six semaines, l'obstruction nasale sera un obstacle majeur à sa ventilation.

Après instillation dans chaque narine de quelques gouttes de sérum physiologique, la sonde clampée sera descendue dans le nez d'une longueur environ égale à la distance nez-tragus, longueur diminuée en cas de risque connu de reflux gastro-œsophagien. La sonde sera ensuite remontée en aspirant. Lorsque les aspirations sont fréquemment nécessaires, il peut être préférable de faire une désobstruction rhino-pharyngée au sérum physiologique dans les narines et de récupérer les sécrétions ainsi « poussées » dans l'oro-pharynx.

Les principales indications

Les inhalations

L'inhalation de liquide méconial

C'est une urgence où le kinésithérapeute trouve toute sa place. Pratiquée si possible dès la salle de naissance, elle doit permettre l'élimination rapide du liquide méconial présent dans les voies aériennes, limitant ainsi les risques liés à la présence de méconium dans les voies aériennes et les alvéoles (atélectasies, pneumothorax, emphysème, HTAP).

Les inhalations de liquide sanglant

Elles peuvent également bénéficier de l'intervention rapide du kinésithérapeute.

Le trouble de résorption du liquide pulmonaire

Il pourrait lui aussi bénéficier de la kinésithérapie, bien que la littérature sur ce point soit absente.

Les atélectasies

Elles nécessitent une participation active du kinésithérapeute et bénéficient de manœuvres électives sur le territoire atélectasié (pressions-vibrations suivies d'aspiration). Chez l'enfant intubé, il est préconisé de positionner sa tête du côté opposé à l'atélectasie. Les drainages de posture semblent peu efficaces chez le prématuré.

L'extubation

Cette indication est discutée, mais il semble préférable d'extuber les nouveau-nés après kinésithérapie, surtout si ceux-ci sont intubés depuis longtemps. En effet, les manœuvres permettent de remonter le bouchon muqueux présent dans 50 à 70 % des cas sous la sonde d'intubation endo-trachéale, et d'éviter le risque d'atélectasie du sommet droit post-extubation.

Les principales contre-indications

Parmi les principales contre-indications, citons :

- les troubles sévères de la coagulation ;
- le pneumothorax non drainé ;
- le chylothorax ;
- l'hémorragie pulmonaire ;
- la maladie des membranes hyalines en période aiguë, en particulier chez le grand prématuré ;
- la hernie diaphragmatique, sauf prescription ciblée (par exemple, atélectasie d'un lobe ou d'un segment du poumon sain) ;
- cas particulier : le prématuré de très petit poids (inférieur à 1000 g).

Actuellement controversée, notamment par les Anglo-Saxons qui, rappelons-le, n'utilisent pas nos méthodes, la kinésithérapie du prématurissime peut être nécessaire et bénéfique en cas d'encombrement important. Prescrite à bon escient et pratiquée par des kinésithérapeutes spécialisés, ces patients pourront en tirer avantage, à la condition que cette pratique soit adaptée dans sa durée et son intensité.

La prise en charge respiratoire

La profession de masseur-kinésithérapeute consiste à conserver ou rééduquer une activité fonctionnelle à l'aide de bilans, d'actes manuels mais aussi instrumentaux. La surveillance et le contrôle des appareils utilisés en réanimation fait donc partie de notre rôle en partenariat avec l'équipe médicale et le service biomédical de l'hôpital. Notre avis est également consulté afin d'apprécier l'adaptabilité du patient aux appareillages utilisés.

La kinésithérapie respiratoire du nouveau-né ne doit pas être considérée comme un acte bénin. Ses bienfaits ne pourront résulter que de l'intervention d'un praticien expérimenté parfaitement rompu à ces techniques particulières de désencombrement.

La prise en charge sensorielle et motrice du nouveau-né

Compte tenu des risques neurologiques et d'anomalies du développement liés à la prématuré et à certaines pathologies du nouveau-né à terme, une évaluation et un dépistage précoce, dès les premiers jours de vie, d'un trouble sensoriel, moteur ou fonctionnel, apporte une aide à l'équipe médicale pour la prise en charge, oriente les soins, le traitement et le suivi.

Notre action lors de l'identification de troubles neurologiques permet une prise en charge thérapeutique précoce et une anticipation de l'organisation des traitements lors de la sortie du nouveau-né. L'objectif est de préserver au mieux les fonctions et dans la mesure du possible de minimiser les séquelles.

Par ailleurs, nous savons aujourd'hui que l'environnement même de la réanimation ou d'une hospitalisation avec des soins parfois invasifs peut avoir une incidence sur le développement et le comportement du nouveau-né. Dans un souci de prévention, il est donc important de mettre en évidence rapidement tout dysfonctionnement ou dys-stimulation (voir chapitre 9).

Dans des conditions d'environnement et de soins adaptées, une évaluation globale et spécifique des différents items du développement (sensoriel et moteur en lien avec les autres systèmes : végétatifs, de veille/sommeil, d'interaction et d'autorégulation) dirigera le kinésithérapeute vers des modifications de l'environnement (couchage, portage, manipulations, mais aussi luminosité, interactions, sollicitations auditives, olfactive et tactiles) ou bien directement par des sollicitations adaptées (mobilisations, stimulations et/ou massages dans un but thérapeutique) auprès du bébé.

Ces évaluations et interventions seront répétées et individualisées en fonction des besoins de chaque enfant. La transmission et l'accompagnement actif et positif des familles à l'observation, aux soins et aux gestes courants (tel le portage, les enveloppements, les manipulations comme les retournements, le toucher, le massage...) de soutien du développement sensori-moteur de leur bébé, fait partie de notre rôle et aidera à la mise en place de recommandations et à soutenir le lien parents-enfant.

L'installation et le confort du nouveau-né

L'installation a une très grande importance car elle est en lien direct avec le développement sensori-moteur du bébé mais aussi avec sa respiration, son oralité et son confort. Tout en respectant ces différents aspects, elle se doit d'être sécurisante. Elle devra donc être adaptée et individualisée à chaque bébé tout en tenant compte de son terme, de sa pathologie, de son développement mais aussi de son comportement et de ses compétences.

Ce travail d'observation du bébé par le kinésithérapeute et d'ajustement des installations, ainsi que des moyens utilisés pour les réaliser, est fait en collaboration avec l'équipe soignante et les familles afin d'être au plus près des besoins de chacun. Ces interventions font donc partie des soins de développement du bébé hospitalisé.

L'oralité

Malgré la mise en place dans les services de soins préventifs autour de l'oralité, des troubles peuvent apparaître au cours de l'hospitalisation. Plusieurs causes peuvent être à l'origine de ces troubles : intubations répétées, alimentation parentérale ou entérale prolongée, pathologie digestive, neurologique ou malformation ORL, dys-stimulation de la sphère ORL, difficultés autour du lien mère-enfant. Une prise en charge précoce par une évaluation des compétences et des difficultés ainsi que des sollicitations adaptées transmises par un kinésithérapeute expérimenté permettent une autonomie alimentaire plus précoce en termes de qualité (notion de plaisir et d'aide facilitatrice transitoire) puis, par conséquent, de quantité. Ce travail d'observation, d'ajustement continu autour de l'oralité et de l'alimentation, qui comprend également l'environnement et le développement sensori-moteur, se fera en étroite collaboration avec l'équipe soignante et les parents, afin de les préparer au mieux au retour à domicile. La mise en place d'outils d'évaluations et de suivi (grille d'observation fine de l'alimentation et affiches « chemins alimentaires ») permet de faire évoluer régulièrement les soins et de les individualiser.

La prise en charge précoce des problèmes orthopédiques

De la même façon, nous intervenons de façon précoce sur tous les problèmes orthopédiques rencontrés chez le bébé prématuré ou le nouveau-né à terme. La plupart du temps, il s'agit de malpositions liées aux positions intra-utérines, notamment lors d'une grossesse multiple ou bien dans les cas d'oligoamnios voir d'anamnios. Cependant, nous sommes également confrontés à des problèmes orthopédiques (tels que les pieds varus équin, des métarsus varus, des talus valgus, des torticolis, des plagiocéphalies, des étirements du plexus brachial, etc.) isolés ou en lien avec un syndrome. Au-delà des avis spécialisés toujours nécessaires, l'intervention précoce du kinésithérapeute en termes d'évaluation permettra de révéler les atteintes et de mettre en place au plus vite les interventions nécessaires, le suivi et les installations tout en respectant l'état général du bébé.

Conclusion

Les soins en réanimation ont beaucoup évolué ces dernières années, ouvrant ainsi la possibilité de divers champs d'action. Cela permet au kinésithérapeute bien formé aux particularités de la néonatologie d'avoir toute sa place dans

ces services et d'apporter, en collaboration avec les familles et les soignants, tous les soins nécessaires amenant à une prise en charge de qualité des bébés hospitalisés.

Pour en savoir plus

Abadie V. L'approche diagnostique face à un trouble de l'oralité du jeune enfant. Archives de pédiatrie 2004 ; 11 : 603–5.

Amiel-Tison C. Neurologie périnatale. Paris : Masson ; 1999.

Bloomfield FH, Teele RL, Voss M, Knight DB, Harding JE. The role of neonatal chest physiotherapy in preventing postextubation atelectasis. J Pediatr 1998 ; 133 : 269–71.

Bullinger A. Le développement sensori-moteur et ses avatars. Tome 2. Toulouse : Éditions Érès ; 2015.

Flenady V, Gray PH. Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002 ; 2. CD000283.

Grenier A. La motricité libérée du nouveau-né. Paris : Médecine et enfance ; 2000.

Harding JE, Miles FK, Becroft DM, Allen BC, Knight DB. Chest physiotherapy may be associated with brain damage in extremely premature infants. J Pediatr 1998 ; 132 : 440–4.

Hough JL, Flenady V, Johnston L, Woodgate PG. Chest physiotherapy for reducing respiratory morbidity in infants requiring ventilatory support. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 3 : CD006445.

Kuhn P, Zores C, Astruc D, Dufour A, Casper C. Développement sensoriel des nouveau-nés grands prématurés et environnement physique hospitalier. Archives de Pédiatrie 2011 ; 18 : S92–102.

Mellul N, Werner-Mellul E, Ayass N. Stimulation de l'oralité et grande prématurité. Rééducation orthophonique 2010 ; 48 : 91–102.

Postiaux G. Kinésithérapie respiratoire de l'enfant. In : 2e édition. Bruxelles : Deboeck Université ; 2000.

Sizun J, Raynski N. L'enfant né prématurément ; 2013. Paris : L'Harmattan.

Thibault C. Orthophonie et oralité. La sphère oro-faciale de l'enfant. Troubles et thérapeutiques. Paris : Masson ; 2007.

Thibault C, Mellul N. L'éducation orale précoce. Rééducation orthophonique 2004 ; 220 : 113–21.

Vinçon C, Fausser C. Kinésithérapie respiratoire en Pédiatrie. In : 2e édition. Paris : Masson ; 1993.

Chapitre 12

Douleur, sédation et analgésie en réanimation néonatale

T. Debillon

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Les travaux d'Anand datant du début des années 1990 ont démontré le bénéfice d'une analgésie pour prévenir les complications postopératoires chez le nouveau-né. Depuis, la reconnaissance de la douleur a été travaillée, afin de proposer aux cliniciens des grilles d'évaluation fiables. Reconnaître la douleur sous-entend que celle-ci soit admise par les soignants comme une réalité chez le nouveau-né, ce qui ne doit plus être un problème actuellement. La prise en charge de la douleur et du confort du nouveau-né s'est considérablement développée depuis 20 ans. Ce sont des stratégies médicamenteuses, mais les essais thérapeutiques sur les antalgiques pour les gestes courants de réanimation sont finalement peu nombreux. Il s'agit plutôt de recommandations d'experts, médecins ou infirmières puéricultrices, qui guident le clinicien pour sa pratique. Ce chapitre reprend une synthèse de la sémiologie de la douleur ainsi que des schémas pour la prise en charge en unité de réanimation néonatale.

La sémiologie de la douleur chez le nouveau-né et son évaluation

Les signes physiques sont surtout représentés par la modification de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la fréquence respiratoire et de l'oxymétrie évaluée par la mesure de la saturation de l'hémoglobine. Les signes comportementaux sont représentés par la mimique du visage et l'attitude corporelle ainsi que le contact établi entre l'enfant et l'examinateur. Aucun de ces signes, qu'il soit physique ou comportemental, n'est à lui seul suffisamment sensible et spécifique pour le diagnostic de la douleur et c'est pour cela que des grilles d'évaluation sont proposées. Leur construction compte plusieurs étapes. La première consiste à regrouper plusieurs signes et à sélectionner ceux qui paraissent les plus pertinents. La deuxième est de valider la grille en vérifiant sa sensibilité, sa spécificité et la concordance entre examinateurs. Pour la sensibilité, la grille est testée dans différents groupes, présentant une douleur à des degrés variables afin de tester sa capacité de discrimination. Pour la spécificité, il s'agit de vérifier que la grille évalue la douleur et elle seule. S'il existe un *gold standard*, soit une grille de référence pour évaluer la douleur, la méthode est simple : on recherchera une corrélation entre les résultats donnés par l'outil à valider et ceux obtenus par le *gold standard*. En l'absence de référence, il faut tester la grille dans des groupes avec et sans douleur, ce qui est plus complexe. En toute rigueur, avant d'utiliser une grille dans un service, le clinicien doit vérifier si celle-ci est validée par une lecture critique de la littérature.

Comment aborder le nouveau-né douloureux en unité de soins ?

Le point de départ est souvent un des signes physiques ou comportementaux qui alertera le soignant. L'approche suit une méthode rigoureuse, comme toute démarche diagnostique, avec plusieurs règles énoncées ci-dessous :

1. **Analyser la sémiologie** : recenser les signes d'appel, les quantifier, observer précisément le comportement lors de l'examen clinique du patient.

Tableau 12.1 Grille douleur aiguë du nouveau-né (DAN).

Réponses faciales	
Calme	0
Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux	1
Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : contraction des paupières, froncement des sourcils ou accentuation des sillons naso-labiaux : – légers, intermittents avec retour au calme – modérés – très marqués, permanents	 2 3 4
Mouvements des membres	
Calmes ou mouvements doux	0
Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartements des orteils, membres inférieurs raides ou surélevés, agitation des bras, réaction de retrait : – légers, intermittents avec retour au calme – modérés – très marqués, permanents	 1 2 3
Expression vocale de la douleur	
Absence de plainte	0
Gémit brièvement. Pour l'enfant intubé, semble inquiet	1
Cris intermittents. Pour l'enfant intubé, mimique de cris intermittents	2
Cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé, mimique de cris constants	3

D'après Carbajal R., et al. DAN : une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. Arch Pédiatr 1997 ; 4 : 623-628.

2. **Objectiver et quantifier la douleur** par l'utilisation d'une grille d'évaluation. En France, les deux grilles d'évaluation répandues sont la grille Échelle Douleur Inconfort du Nouveau-Né (EDIN) pour la douleur prolongée et la grille Douleur Aiguë du Nouveau-Né (DAN) pour la douleur aigüe (tableaux 12.1 et 12.2). Plus récemment, la grille *Faceless Acute Neonatal pain Scale* (FANS) a été proposée pour les enfants dont la mimique faciale n'est pas interprétable.

3. **Envisager d'autres diagnostics** que la douleur. Par exemple, devant une tachycardie, évaluer s'il existe des signes d'insuffisance circulatoire périphérique avant de relier la tachycardie à une douleur. Devant des épisodes de désaturation, rechercher une autre cause que la douleur pour expliquer des apnées.

4. **Rechercher la cause de la douleur :** elle n'est pas toujours liée à l'environnement hostile des unités de réanimation : elle peut être annonciatrice d'une pathologie qui justifie un traitement spécifique (intolérance digestive, complications neurologiques, sepsis secondaire).

5. **Proposer un traitement symptomatique pour éviter la chronicité et l'inconfort prolongé**

Toutes ces étapes sont résumées sur la figure 12.1.

Tableau 12.2 Grille d'évaluation de la douleur et/ou de l'inconfort prolongé du nouveau-né (EDIN).

Nom de l'enfant : **Prénom :** **Examinateur :**		**Date et heure**
ITEM	**PROPOSITIONS**	**RÉSULTAT**
VISAGE	**0** Visage détendu. **1** Grimaces passagères : froncement des sourcils / Lèvres pincées / Plissement du menton / Tremblement du menton. **2** Grimaces fréquentes, marquées ou prolongées. **3** Crispation permanente avec visage violacé ou visage figé, prostré.	
CORPS	**0** Corps détendu. **1** Agitation transitoire, assez souvent calme. **2** Agitation fréquente mais retour au calme possible. **3** Agitation permanente : crispation des extrémités et raideur des membres ou motricité très pauvre et limitée avec corps figé.	
SOMMEIL	**0** S'endort facilement, sommeil prolongé, calme. **1** S'endort difficilement. **2** Se réveille spontanément et fréquemment en dehors des soins ; sommeil agité. **3** Pas de sommeil.	
RELATION	**0** Sourire aux anges, sourire réponse, attentif à l'écoute. **1** Appréhension passagère au moment du contact. **2** Contact difficile, cri à la moindre stimulation. **3** Refuse le contact, aucune relation possible. Hurlement ou gémissement sans la moindre stimulation.	
RÉCONFORT	**0** Calme, détente complète. **1** Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion **2** Se calme difficilement **3** Inconsolable. Succion désespérée.	

D'après Debillon T., et al. Sémiologie de la douleur chez le prématuré. Arch Pediatr 1994 ; 1 : 1085-1092 et Debillon T., et al. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. Arch Dis Child 2001 ; 85 : F36-41.

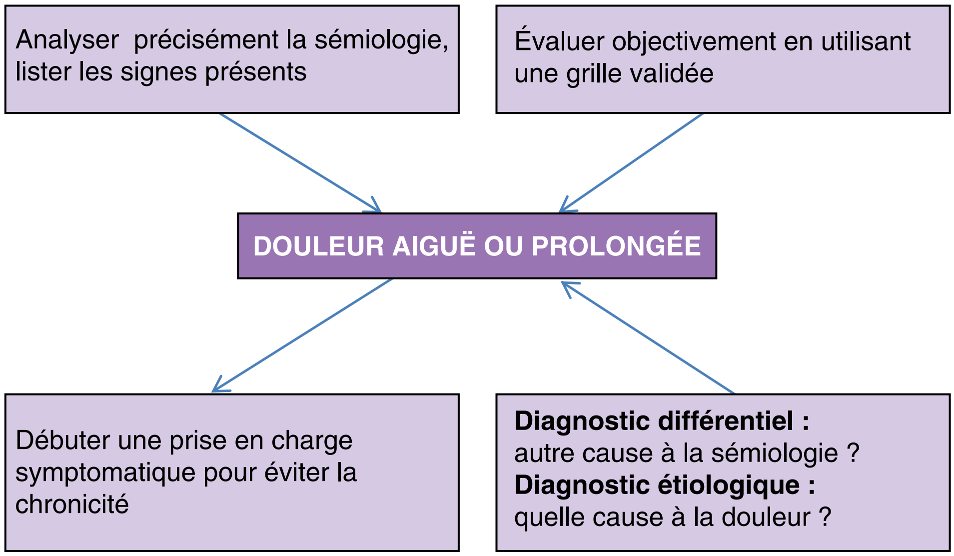


Figure 12.1

Arbre décisionnel pour l'analyse de la douleur en néonatologie.

Pour aller plus loin dans l'analyse de la sémiologie

Des outils comme la grille *Premature Infant Pain Profile* permettent d'analyser encore plus précisément la douleur. Cette grille prend en compte des facteurs de pondération comme l'âge gestationnel ou l'état de veille-sommeil avant la réalisation d'un acte douloureux. Difficile d'utilisation en pratique quotidienne, elle peut être cependant très pertinente pour des travaux de recherche clinique, qui cherchent à valider des stratégies thérapeutiques médicamenteuses. Une analyse récente de la littérature procure une lecture critique des différentes grilles de douleur utilisées en néonatologie (voir Maxwell LG, et al.).

Comment aborder la prise en charge ?

Pendant plusieurs années, le manque de données relatives à la pharmacocinétique des différents antalgiques en période néonatale a été un facteur limitant pour la prescription. Actuellement, nous disposons d'informations pour les morphiniques, les benzodiazépines et le paracétamol. La kétamine et le propofol ont été moins ou plus récemment évalués et leur utilisation requiert un suivi attentif de la littérature, tant sur la pharmacocinétique que sur les effets secondaires et risques éventuels. Parmi les thérapeutiques les plus utilisées en réanimation néonatale, il faut citer le midazolam prescrit par voie intraveineuse (IV) à une dose de 30 à 60 μg/kg/h, la morphine base prescrite en IV continue entre 0,3 et 1 mg/kg par jour et le sufentanil prescrit de 0,2 à 0,5 μg/kg par heure. Le tableau 12.3 indique les principales posologies des traitements couramment utilisés, à titre indicatif. Ces doses sont issues d'études pilotes, non comparatives, et représentent ainsi un faible niveau de preuve scientifique. Les recommandations générales de l'*American Academy of Pediatrics* constituent une référence intéressante pour établir des protocoles de service. Les études de pharmacocinétique ne permettent pas toujours des recommandations de posologie en raison d'une importante variabilité interindividuelle. Pour contourner ce problème, la surveillance individuelle par une grille d'évaluation permet d'adapter la dose prescrite. Tous ces médicaments ont des effets secondaires qu'il convient de connaître : rigidité thoracique pour les opiacés, hypotension pour le midazolam et surtout le propofol, dépression respiratoire pour l'ensemble des médicaments. Leur propriété principale est indiquée sur le tableau 12.3. Avant leur prescription, le clinicien doit réfléchir à l'effet principal souhaité : sédation qui empêche la perception d'une stimulation douloureuse, antalgique qui interrompt l'influx nociceptif et qui supprime la douleur, ou les deux. Il faut rappeler que les curares, qui paralysent le nouveau-né, facilitent la réalisation des gestes invasifs et diminuent leur durée, mais n'ont aucun impact sur l'influx nociceptif ou sa perception et suppriment toute expression corporelle de la douleur.

Tableau 12.3 Principaux médicaments utilisés en néonatologie pour le confort de l'enfant avec leur posologie usuelle (données issues de la littérature et de la pratique clinique).

Classe pharmacodynamique	Principale propriété	Nom générique	Posologie
Analgésique opiacé	Antalgique	Morphine	IV discontinu : 0.05-mg/kg toutes les 4–6 h ; maximum 0,1 mg/kg/dose IV continu : 0,25 à 0,75 mg/kg/j
Analgésique opiacé	Antalgique	Sufentanil	IV discontinu : 0,1 à 0,2 µg/kg/dose IV continu : 0,1 à 0,5 µg/kg/h
Anesthésique central	Sédatif profond	Kétamine	IV dose unique: 0,5–2 mg/kg/dose IV continu : 0,5–1 mg/kg/h
Benzodiazépine	Sédatif	Midazolam	IV continu (32 semaines) : 0,06 mg/kg/h IV discontinu 0,05–0,15 mg/kg sur 5 min, répété dans un délai de 2 à 4 h si besoin Intranasal ou sublingual : 0,2 mg/kg/dose
Antalgique et antipyrétique	Antalgique	Paracétamol	IV discontinue 7,5 mg/kg/dose toutes les 6 h

L'analgésie est aussi obtenue par des moyens thérapeutiques plus simples : solutions sucrées durant les ponctions veineuses ou autres soins courants de néonatologie, mise au sein, succion non nutritive, installation en peau à peau. Le mécanisme d'action des solutions sucrées est probablement lié à une libération d'endorphines endogènes. Chez le nouveau-né à terme, pour des gestes douloureux courants, l'administration de un à deux millilitres d'une solution de saccharose ou de glucose à 30 %, suivie de la succion non nutritive d'une tétine, peut être proposée. Chez le prématuré, une association entre le sérum glucosé et la crème EMLA s'avère efficace lors des ponctions veineuses.

L'adaptation de l'environnement en réanimation est aussi un des moyens actuels pour améliorer le confort du nouveau-né : réduction du bruit, de la lumière et de façon plus générale de toutes les stimulations nociceptives désagréables. Le soutien par les parents lors des soins douloureux est aussi de plus en plus répandu dans les unités de néonatologie, maintenant ouvertes 24 heures sur 24 à la famille. La personnalisation des soins est la base même des soins individualisés dispensés dans le but d'améliorer le neuro-développement. Ces soins, adaptés aux compétences de l'enfant, respectent au maximum sa tolérance à tous les événements subis lors de l'hospitalisation. Une observation minutieuse du nouveau-né évaluant son bien-être global est effectuée avant d'établir le programme de soins. Cette évaluation est aussi utile pour reconnaître la douleur physique liée aux gestes invasifs, et les soins individualisés permettent de réduire la douleur liée à certaines procédures de soins.

L'approche étape par étape qui consiste à débuter la prise en charge par des moyens non médicamenteux pour progressivement aboutir à une stratégie médicamenteuse, en commençant par les antalgiques périphériques pour arriver aux antalgiques centraux puissants, est proposée chez le nouveau-né. Elle se rapproche des recommandations de l'OMS qui définit trois paliers d'intervention avec les antalgiques périphériques, puis les antalgiques centraux faibles, puis forts. Cette approche rationnelle n'est pas toujours adaptée aux situations aiguës de réanimation où l'urgence thérapeutique conduit à utiliser d'emblée des morphiniques puissants. Le tableau 12.4 propose une stratégie d'approche adaptée à la réanimation néonatale.

Le bénéfice du traitement doit rester avant tout l'amélioration du confort de l'enfant et la diminution des sensations douloureuses. Le gain sur les complications de la prématurité est suggéré mais finalement non démontré : la morbidité neurologique du prématuré n'est pas diminuée par une analgésie morphinique et l'étude randomisée NEOPAIN a même montré que des injections morphiniques en bolus pouvaient être associées à une augmentation du score composite (décès ou hémorragies sévères ou leucomalacie périventriculaire). Pour l'intubation du nouveau-né, le principe de prescrire une analgésie-sédation en cas d'intubation semi-urgente est recommandé pour le confort de l'enfant, mais aucune modification de la morbidité néonatale n'a été prouvée avec cette attitude.

Enfin, toute sédation prolongée doit tenir compte du risque de syndrome de sevrage, ce qui suppose un ajustement quotidien et une réduction progressive des doses (voir tableau 12.4).

Tableau 12.4 Stratégies pour la prise en charge de la douleur en réanimation néonatale.

Situations	Propositions
Prévention de la douleur aiguë liée aux soins (pose de cathéter, sonde gastrique, ponctions veineuses ou artérielles, intubation).	Analgésie médicamenteuse puissante pour les soins très invasifs mais contraintes liées à la nécessité d'une assistance respiratoire. Actualiser régulièrement les protocoles écrits. Analgésie non médicamenteuse pour les soins moins invasifs et courants ou analgésie avec antalgiques périphériques. Protocoles écrits favorisant les associations de moyens non pharmacologiques.
Prévention de la douleur prolongée liée aux soins (ex : ventilation assistée) ou aux pathologies sévères (ex : entérocolite ulcéro-nécrosante)	Analgésie médicamenteuse en recherchant un compromis entre risques et bénéfices : – Rechercher une analgésie sédation tout en maintenant une vie de relation avec l'enfant. – Limiter le risque de syndrome de sevrage en ajustant la posologie quotidiennement et en réduisant progressivement les doses. – Éviter la prolongation de la ventilation assistée par une dépendance aux médicaments dépresseurs respiratoires, surtout chez le grand prématuré.
Prévention de l'inconfort prolongé lié à l'environnement	Réduction globale des stimulations intempestives sonores, auditives, tactiles inadaptées. Respect du rythme éveil-sommeil de l'enfant. Regroupement des soins médicaux. Suppression des soins inutiles. Programme de Soins Individualisés pour l'enfant. Favoriser le contact parents-enfant et l'intégration des parents dans les soins.

Pour en savoir plus

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate. Pediatrics 2006; 118 : 2231–41.

Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. NEOPAIN Trial Investigators Group. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates : primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. Lancet 2004; 363 : 1673–82.

Anand KJS, Hall RW. Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91 : F448–53.

Anand KJS, Hickey PR. Halothane-Morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. N Engl J Med 1992; 326 : 1–9.

Biran V, Gourrier E, Cimerman P, Walter-Nicolet E, Mitanchez D, Carbajal R. Analgesic Effects of EMLA Cream and Oral Sucrose During Venipuncture in Preterm Infants. Pediatrics 2011; 128 : e63–70.

Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. DAN : une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. Arch Pédiatr 1997; 4 : 623–8.

Carbajal R. Traitement non pharmacologique de la douleur chez le nouveau-né. Arch Pediatr 2005; 12 : 110–6.

Craig KD, Whitfield MF, Grunau RE, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate : behavioural and physiological indices. Pain 1993; 52 : 287–99.

Debillon T, Sgagerro B, Zupan, Magny JF, Bouguin MA, Dehan M. Sémiologie de la douleur chez le prématuré. Arch Pediatr 1994; 1 : 1085–92.

Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. Arch Dis Child 2001; 85 : F36–41.

Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger P. Use of Analgesic and Sedative Drugs in the NICU : Integrating Clinical Trials and Laboratory Data. Pediatr Res 2010; 67 : 117–27.

Golianu B, Krane E, Seybold J, Almgren C, Anand KJS. Non-Pharmacological Techniques for Pain Management in Neonates. Semin Perinatol 2007; 31 : 318–22.

Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates : facial expression and cry. Pain 1987; 28 : 395–410.

Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Specific newborn individualized developmental care and assessment program movements are associated with acute pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit. Pediatrics 2004; 114 : 65–72.

Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga MV. Assessment of pain in the neonate. Clin Perinatol 2013; 40 : 457–69.

Milesi C, Cambonie G, Jacquot A, Barbotte E, et al. Validation of a neonatal pain scale adapted to the new practices in caring for preterm newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2010; 95 : F263–6.

Nemerguit ME, Yaster M, Colby CE. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation. Clin Perinatol 2013; 40 : 539–58.

Stevens B, Jonhston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Profile : Development and initial validation. Clinical Journal of Pain 1996; 12 : 13–22.

van Lingen RA, Simons SH, Anderson BJ, Tibboel D. The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. Clin Perinatol 2002; 29 : 511–34.

Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, Mitanchez D, Tourniaire B. Pain Management in Newborns Pediatrics Drugs 2010; 12 : 353–65.

Chapitre 13

Anesthésiologie – préparation préopératoire et soins postopératoires

R. Fesseau

PLAN DU CHAPITRE

La prise en charge péri-opératoire du nouveau-né constitue une période à risque. La morbi-mortalité per et postopératoire est beaucoup plus importante chez les enfants de moins de un mois que chez les plus grands, et ce d'autant plus s'ils sont nés prématurés. Lorsqu'une intervention chirurgicale est décidée chez un nouveau-né, quel que soit le niveau d'urgence, sa préparation doit être optimisée pour diminuer au maximum le risque d'incident ou d'événement indésirable.

La préparation préopératoire

La consultation d'anesthésie

La consultation d'anesthésie est obligatoire depuis la publication du décret 94-1050. Elle doit être réalisée idéalement entre 48 heures et un mois avant la réalisation du geste chirurgical. L'interrogatoire parental et l'évaluation clinique de l'enfant permettent la recherche de comorbidités ou d'associations syndromiques qui vont influencer la prise en charge anesthésique. Elle aboutit à l'information sur la balance bénéfice-risque associée à la chirurgie. Le consentement éclairé du ou des représentants légaux permettra la signature d'une autorisation d'opérer. Cet entretien doit informer sur la technique d'anesthésie envisagée (anesthésie générale, locorégionale ou association des deux). On peut être amené lors de cette consultation à aborder les potentiels effets neurotoxiques des médicaments anesthésiques. Les publications sur ce sujet sont de plus en plus nombreuses. Il s'agit essentiellement d'études précliniques animales. L'étude de l'impact délétère des agents anesthésiques sur le développement psycho-comportemental de l'enfant pose des difficultés éthiques et méthodologiques. À ce jour, le faible niveau de preuve des articles publiés ne permet pas de conclure. Des études prospectives sont actuellement en cours. Il convient lors de la consultation de mettre en balance ce risque mal connu avec le risque anesthésique et la nécessité de la réalisation du geste chirurgical. Seul cas particulier : la chirurgie de hernie inguinale sous rachianesthésie, où le geste chirurgical peut être réalisé sous anesthésie régionale pure.

Le bilan préopératoire

Les examens complémentaires sont demandés à l'issue de la consultation anesthésique. La prescription de bilans sanguins doit tenir compte du volume à prélever, de la préservation du capital veineux et de la douleur induite par la ponction. Le ionogramme sanguin dans les premières heures de vie peut refléter le ionogramme maternel et sera donc peu informatif. Un bilan de coagulation est recommandé avant tout acte chirurgical chez le nouveau-né. Les tests usuels doivent être interprétés en tenant compte des spécificités des systèmes de coagulation du nouveau-né. Indépendamment de l'âge, des taux trop bas de facteurs doivent faire rechercher des anomalies de l'hémostase (exemple : facteur IX < 20 %). Lorsque les anomalies de l'hémostase sont liées à une hypovitaminose K, un apport IV ou PO normalise le bilan biologique en moins de 24 heures. La NFS renseigne sur le taux d'hémoglobine initial. Le taux de plaquettes peut être abaissé en cas de contexte septique (exemple : entérocolite ulcéro-nécrosante). Le taux plaquettaire préopératoire ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques pour le nouveau-né. Un taux supérieur à 50 000/mm^3 pour une chirurgie générale, 100 000/mm^3 en cas de neurochirurgie, thrombopathie ou coagulopathie sera respecté.

Le groupage sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières de l'enfant et de la mère doivent être associés le cas échéant.

Les prescriptions préopératoires

Le jeûne préopératoire est de quatre heures pour le lait maternel et de six heures pour le lait maternisé. Aucune prémédication n'est recommandée. La mise en réserve de produits sanguins comportera les qualifications justifiées par le terme de l'enfant (voir chapitre 110). Les transfusions seront isogroupe, isorhésus compatible ABO mère et enfant. En urgence, pourra être transfusé du sang O− CMV−. Un seul abord veineux fonctionnel est le plus souvent suffisant pour une prise en charge anesthésique. Le reste de l'équipement de l'enfant pourra se faire sous anesthésie générale au bloc opératoire.

Les soins postopératoires

La douleur aiguë postopératoire

La prise en charge de la douleur postopératoire (voir aussi chapitre 12 sur la prise en charge générale de la douleur) est un enjeu important. Anand a montré qu'une chirurgie néonatale était responsable d'une réponse neuro-hormonale de stress majeure. À plus long terme, la douleur chirurgicale néonatale est associée à des réponses anormales à la douleur plus tardivement dans l'enfance, et, bien qu'il existe moins de données dans la littérature, des effets neuro-déve-

loppementaux à long terme de la douleur liée à une chirurgicale néonatale sont probables.

À 26 SA, on considère que l'ensemble des circuits nociceptifs sont en place. On peut donc considérer qu'à ce terme l'enfant est capable de détecter le stimulus nociceptif et de le conduire jusqu'au cortex. Le système est cependant encore immature. Le développement du système inhibiteur de protection est plus tardif et se développe essentiellement après la naissance. À la naissance, le nouveau-né à terme ou prématuré présente une réponse corticale spécifique à la douleur. Après une stimulation douloureuse, les systèmes nociceptifs sont perturbés et les seuils douloureux sont modifiés, ce qui se traduit par une allodynie, une hyper-ou hypoalgésie, voire des douleurs chroniques.

L'évaluation de la douleur postopératoire en néonatologie est capitale. Il n'existe pas d'échelle spécifiquement développée pour la période postopératoire. D'autres échelles validées peuvent être utilisées dans ce contexte en tenant compte de leurs spécificités. Les échelles DAN, NFCS et PIPP, développées pour la douleur aiguë du nouveau-né à terme ou prématuré peuvent être utilisées dans la période postopératoire. D'autres échelles, telle que celle d'Amiel-Tison, développée pour l'évaluation de la douleur postopératoire de l'enfant de un à sept mois, sont recommandées par l'ANAES pour un usage chez le nouveau-né à terme. Les échelles FLACC et COMFORT B ont, elles aussi, fait l'objet de publications pour un usage chez le nouveau-né à terme. L'échelle EDIN, qui évalue la douleur prolongée et/ou l'inconfort du patient, n'a pas été validée dans la période postopératoire, mais son utilisation dans ce contexte est pertinente.

Le traitement de la douleur postopératoire doit être multimodal. L'association de différents médicaments antalgiques et adjuvants, de différentes techniques, sur différents sites d'action, permet de multiplier les cibles thérapeutiques. Ceci permet en outre de diminuer les posologies médicamenteuses et donc le risque d'effets secondaires des traitements.

Le **paracétamol** est le premier palier antalgique en néonatologie. Chez le nouveau-né, la voie intraveineuse a montré plus d'efficacité sur l'épargne opioïde que les autres voies d'administration. La posologie actuellement recommandée chez le nouveau-né est de 7,5 mg/kg toutes les six heures sans dépasser une dose maximale quotidienne de 30 mg/kg par jour.

La **prescription d'opioïdes** est nécessaire en cas de stimulation nociceptive importante. Les posologies devront être diminuées à 50 μg/kg pour la titration et 5-10 μg/kg par heure en perfusion continue.

L'utilisation de la nalbuphine est possible. Cependant, la diminution du risque d'apnées décrite avec la nalbuphine par rapport aux opioïdes n'a pas été démontrée en néonatologie. Des posologies de 0,1 mg/kg pour les bolus suivis d'une perfusion continue si nécessaire à 0,5 mg/kg/j peuvent être recommandées.

L'anesthésie locorégionale (ALR) a toute sa place dans la prise en charge de la douleur postopératoire du nouveau-né à terme et prématuré. Il a été démontré un effet bénéfique de l'ALR sur le stress endocrine associé à l'acte chirurgical en néonatologie. Les bénéfices attendus sont aussi cliniques : diminution de la durée de ventilation mécanique en cas d'analgésie péridurale pour chirurgie de fistule œso-trachéale, diminution des douleurs induites par les soins à distance de la chirurgie. Plusieurs études ont montré que l'ALR centrale et périphérique peut être réalisée en toute sécurité en néonatologie. Des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques doivent toutefois être prises en compte. Les volumes de distribution sont augmentés ; l'α1-glycoprotéine acide et l'albumine, auxquelles les anesthésiques locaux sont liés, ont leurs taux sanguins diminués ; les isoenzymes du cytochrome P450, qui métabolisent les anesthésiques locaux, ne sont pas matures. En conséquence, la demi-vie des anesthésiques locaux est allongée et leur toxicité plus élevée. Par ailleurs, la myélinisation incomplète, l'épaisseur plus fine de la myéline, la distance courte internodale et le diamètre inferieur des fibres nerveuses expliquent la sensibilité plus importante des fibres nerveuses du nouveau né à l'ALR. Tous ces arguments doivent être pris en compte pour la réalisation d'une ALR dans des conditions de sécurité (dose, concentration). Les personnels doivent être formés à la surveillance des blocs périphériques et centraux.

Les apports caloriques et hydro-électrolytiques

La voie entérale est toujours à privilégier. Il est recommandé de reprendre l'alimentation dans les 24 premières heures postopératoires, à adapter selon l'indication et le geste chirurgical. Le stress majeur développé après une intervention chirurgicale est non spécifique et se traduit par des modifications substantielles du métabolisme. L'hypoinsulinisme postopératoire, associé à une augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol, hormone de croissance, adrénaline) concourent à une phase précoce, hyperglycémique, de diminution de la tolérance aux glucides. Ceci justifie une diminution initiale des apports en glucose à 0,3–0,4 g/kg/h, et une surveillance rapprochée des glycémies. Très rapidement, cette période est suivie d'une phase hypermétabolique, maximale au troisième jour. Elle correspond à une augmentation des

catécholamines, glucagon et cortisol, ainsi que de l'IL-1 et du TNF, surtout en cas d'état septique. Afin de limiter la néoglucogenèse hépatique, de diminuer le catabolisme protéique, et de favoriser un retour rapide en phase anabolique, il convient d'apporter suffisamment de calories et d'acides aminés. Il faut apporter un soin particulier au calcul du rapport calorico-azoté car la balance azotée dans la période postopératoire est souvent négative.

La réponse hormonale au stress, l'augmentation des besoins hydro-électrolytiques et leur compensation durant la chirurgie, associée à l'immaturité rénale du nouveau-né, le rendent plus susceptible à des désordres de la balance hydro-électrolytique dans la période postopératoire. Le risque d'hyponatrémie, liée au SIADH bien décrit en pédiatrie, est majoré chez le prématuré chez qui le système rénine angiotensine aldostérone est moins actif.

Les apnées postopératoires

Les nouveau-nés à terme ou prématurés sont à risque d'apnées et de désaturations postopératoires. Leur incidence est proche de 20 à 30 % chez les nouveau-nés opérés pour hernie inguinale. Ce risque est inversement corrélé au terme de naissance et à l'âge post-conceptionnel. L'anémie est un facteur de risque indépendant reconnu. Un seuil est observé à 44 SA et le risque persiste jusqu'à 60 SA. En l'absence de traitement sédatif préopératoire, la réalisation d'une chirurgie de hernie inguinale sous rachianesthésie seule permet de diminuer l'incidence des apnées postopératoires. Le risque d'apnées et de désaturations justifie une prise en charge postopératoire dans un service spécialisé avec surveillance continue des fréquences cardiaque et respiratoire. Le risque est majeur entre la deuxième et la douzième heure postopératoire. Il persiste jusqu'à la vingt-quatrième heure. Le traitement des apnées postopératoires du nouveau-né associe des moyens mécaniques – CPAP, ventilation contrôlée en cas d'apnées graves et récidivantes – et médicamenteux – caféine.

L'événement chirurgical dans le parcours du nouveau-né prématuré ou à terme constitue un stress majeur pour l'enfant et son entourage. Cette période doit être accompagnée et préparée au mieux par l'ensemble des équipes impliquées.

Pour en savoir plus

Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery : effects on the stress response. Lancet 1987 ; 1 : 243–8.

Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthésia morbidity and mortality in the perioperative period. Anesth Analg 1990 ; 70 : 160–7.

Cote CJ, Zaslavsky A, Downes JJ, et al. Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy. A combined analysis. Anesthesiology 1995 ; 82 : 809–22.

Craven PD, Badawi N, Henderson-Smart DJ, et al. Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 3 : CD003669.

Llewellyn N, Moriarty A. The national pediatric épidural audit. Pediatr Anesth 2007 ; 17 : 520–33.

Scherpereel P. Réactions endocriniennes et métaboliques à la chirurgie : modifications liées aux techniques anesthésiques. In : In Conférences d'actualisation ; Paris : Elsevier ; 1996. p. 317–28 et SFAR.

Taddio A, Katz J, Ilersich AL, et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subséquent routine vaccination. Lancet 1997 ; 349 : 599–603.

Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC. Effect of extradural analgésia on stress response to abdominal surgery in infants. British Journal of Anaesthesia 1993 ; 70 : 654–60.

Chapitre 14

Anesthésie analgésie obstétricale

E. Morau, M.-P. Bonnet

PLAN DU CHAPITRE

L'analgésie obstétricale : la prise en charge de la douleur du travail (encadré 14.1)

L'analgésie obstétricale a pour but de lutter contre la douleur de l'accouchement. Cette expérience douloureuse est considérée comme l'une des plus importantes pouvant être ressentie à cause de son intensité et de sa durée. La méthode la plus efficace pour combattre cette douleur est le recours à **l'analgésie locorégionale périmédullaire (ALR)** qui regroupe principalement l'analgésie péridurale et occasionnellement la combinaison analgésie rachidienne et péridurale, ou encore la rachianalgésie seule. Ces techniques permettent de bloquer les influx douloureux en provenance des racines lombaires et sacrées impliquées dans l'origine viscérale et pariétale de la douleur de l'accouchement. La douleur obstétricale intéresse un grand nombre de nerfs issus de métamères très étendus (D10 à S4) et a des effets sur la physiologie maternelle (hypercathécholaminergie, hyperventilation-hypocapnie) qui peuvent avoir une répercussion sur le débit utérin et le bien-être fœtal. L'ALR a révolutionné la sécurité de la prise en charge anesthésique de l'accouchement : entre 1970 et 2000 on a observé une diminution de la mortalité d'origine anesthésique de 60 % grâce à la diminution au recours à l'anesthésie générale (AG) lors du travail et de l'accouchement. L'ALR est donc désormais également un élément de sécurité important de l'accouchement.

Les effets indésirables susceptibles d'avoir des conséquences néonatales sont détaillés ci-après.

> **ENCADRÉ 14.1 L'ALR en résumé**
>
> L'ALR obstétricale utilise des solutions diluées d'anesthésiques locaux associés à des dérivés morphiniques dans le but d'obtenir un bloc différentiel (bloc sensitif sans bloc moteur). Les effets indésirables de cette analgésie qui peuvent concerner les équipes pédiatriques de maternité sont : le retentissement hémodynamique de l'induction, le passage systémique des dérivés morphiniques, le phénomène d'hypertonie-bradycardie fœtale observé après l'induction, l'augmentation de température corporelle maternelle liée à l'analgésie péridurale, et enfin le retentissement sur les modalités d'accouchement.

Le retentissement hémodynamique

L'ALR provoque un blocage des fibres sympathiques responsables du tonus vasculaire. Ce blocage entraîne une diminution de la résistance des vaisseaux induisant une diminution de la précharge et de la postcharge cardiaques, ce qui peut entraîner une hypotension artérielle. Ce phénomène vient s'ajouter au syndrome cave de fin de grossesse (compression de la veine cave inferieure par l'utérus gravide), également responsable d'une diminution du retour veineux et d'une hypotension. Du fait de l'absence d'autorégulation du débit sanguin utéro-placentaire, toute diminution du débit cardiaque maternel retentit directement sur la perfusion utéro-placentaire, et donc sur le fœtus. L'hypotension artérielle maternelle doit être systématiquement recherchée et traitée.

La résorption systémique

Le passage massif et accidentel des anesthésiques locaux (AL) dans la circulation maternelle est responsable d'une toxicité neurologique et cardiaque maternelle (convulsions, arrêt cardiaque). Cette complication dramatique est devenue exceptionnelle grâce à l'utilisation d'AL dilués et à l'injection fractionnée. Néanmoins, une partie du mélange administré dans l'espace péridural est lentement résorbé vers la circulation systémique et en faible proportion vers le fœtus. L'effet clinique et pharmacologique chez le nouveau-né de l'addition de fentanyl aux doses usuelles en analgésie péridurale ne modifie pas les scores respiratoires des nouveau-nés de mère ayant reçu du fentanyl en péridurale. Lorsque l'on compare les enfants nés de mère ayant bénéficié d'une analgésie par morphiniques intraveineux (alternative à l'ALR), aux enfants nés de mère ayant bénéficié d'une analgésie péridurale avec morphiniques, les scores neurocomportementaux des enfants sont meilleurs dans le groupe péridurale.

Le phénomène hypertonie-bradycardie

Le phénomène hypertonie-bradycardie après induction de l'ALR apparaît dans environ 20 % des cas, peut-être plus fréquemment lors de la combinaison rachi-périanalgésie (comprenant une injection intrathécale de dérivés morphiniques). Ce phénomène est attribué à une diminution rapide des taux sanguins de catécholamines, le sevrage des récepteurs $\beta 2$ utérins se traduisant par une hypertonie utérine, elle-même responsable d'une bradycardie fœtale. Cet épisode transitoire n'est pas corrélé à une augmentation du taux de césarienne.

La modification de la température maternelle

Une association entre analgésie péridurale du travail et augmentation de la température maternelle est classiquement rapportée. Cette augmentation de température est de l'ordre de un degré par période de sept heures de travail en moyenne, avec une incidence très variable en fonction des études et de la définition de l'hyperthermie. Le mécanisme reste obscur mais une modulation de la thermorégulation a été impliquée ainsi qu'une activation des phénomènes inflammatoires, en particulier d'origine placentaire. Cette ascension thermique n'est pas associée à une augmentation du nombre d'infections materno-fœtales. L'antibioprophylaxie n'a pas d'effet préventif. Néanmoins cette hyperthermie pendant le travail pourrait être délétère pour le cerveau fœtal et doit donc être combattue. Cette fièvre pendant le travail avec analgésie péridurale ne doit pas faire renoncer à évoquer une infection materno-fœtale en fonction du contexte.

Les modalités d'accouchement

Il est établi de façon certaine que l'analgésie péridurale n'a pas d'impact sur le taux de césarienne. Il reste cependant une probable relation entre analgésie péridurale et taux d'extraction instrumentale. Les dernières améliorations des solutions administrées ainsi que des modes d'administration de ces solutions s'emploient à faire diminuer ce risque.

Le cas particulier des alternatives à l'ALR

Les contre-indications à l'ALR sont rares et le recours aux dérivés morphiniques par voie intraveineuse pour l'analgésie du travail également. Cette administration peut avoir des conséquences sur la mère (risque d'hypoventilation avec hypoxie) qui impliquent une surveillance attentive per partum.

La **péthidine**, très utilisée dans les pays anglo-saxons, a été retirée de la pharmacopée et de l'arrêté de compétence des sages-femmes au vu de sa pharmacocinétique défavorable. Parmi les morphiniques, les sages-femmes sont habilitées à délivrer de la **nalbuphine**, ampoules dosées à 20 mg ; son usage est limité au début du travail et à une seule ampoule par patiente (arrêté du 12 octobre 2005). Son efficacité semble légèrement supérieure à la péthidine, avec un effet sédatif maternel plus marqué ainsi qu'un effet plus important en termes de diminution de la variabilité du RCF, ce qui peut perturber l'interprétation du RCF pendant le travail.

Le **remifentanil**, morphinique d'action très courte, a récemment pris le devant de la scène du fait de son profil pharmacocinétique avantageux : un délai et une durée d'action rapides, sans accumulation, quelle que soit la durée d'utilisation. Il semble procurer une analgésie de qualité égale ou supérieure aux autres morphiniques avec des scores comportementaux néonatals de meilleure qualité comparée aux autres morphiniques. Son utilisation en mode PCA (*Patient Controlled Analgesia*) est corrélée à une meilleure satisfaction des patientes, mais implique une surveillance maternelle continue.

Le **protoxyde d'azote** est un produit ancien utilisé depuis plus d'un siècle au cours du travail obstétrical, mais de manière variable d'une maternité à l'autre en France. Peu d'effets secondaires maternels ou néonatals avec ce gaz ont été rapportés. Si l'efficacité reste controversée, la satisfaction maternelle est toujours augmentée.

L'anesthésie obstétricale : anesthésie maternelle pour une intervention au cours de la grossesse et anesthésie pour césarienne

Une anesthésie est réalisée chez une femme enceinte dans deux cas de figure :

- soit en dehors du contexte obstétrical, pour un geste invasif chez la mère (0,5 à 2 % des grossesses) ou exceptionnellement chez le fœtus (EXIT procedure) ;
- soit, dans la très grande majorité des cas, pour extraction fœtale par césarienne programmée ou en urgence, ou par voie basse instrumentale.

Dans les deux cas, la technique anesthésique peut être soit une anesthésie périmédullaire (ALR) de type rachianesthésie ou péridurale (ou encore un bloc périphérique en cas de lésion traumatique type fracture de cheville), soit une AG. L'AG étant associée à une augmentation des risques maternels et fœtaux, l'ALR doit toujours être privilégiée lorsqu'elle est possible.

L'AG restera réservée aux contextes chirurgicaux pour lesquels une ALR n'est pas envisageable (i.e. appendicectomie par cœliochirurgie, intervention la plus fréquente chez la femme enceinte) ou contre-indiquée (troubles de l'hémostase, instabilité hémodynamique), ou lorsque une extraction fœtale doit être réalisée en extrême urgence

(i.e. bradycardie fœtale sévère qui ne récupère pas, procidence du cordon avec ARCF). L'AG est en effet la technique d'anesthésie la plus rapide à réaliser et permet de diminuer au maximum le délai d'extraction dans ce contexte.

Cependant, même si l'ALR est associée à une morbidité materno-fœtale moindre que l'AG, elle n'est pas totalement dénuée de risques pour le fœtus, principalement du fait du retentissement hémodynamique qu'elle peut induire.

Le retentissement fœtal de l'ALR périmédullaire

La survenue d'une **hypotension artérielle maternelle** secondaire lors de la réalisation d'une anesthésie par ALR est encore **plus fréquente que dans le contexte de l'analgésie**, principalement du fait de la nécessité de doses et de concentrations d'anesthésiques locaux plus fortes, engendrant un bloc sympathique encore plus intense. Le retentissement hémodynamique de l'ALR est particulièrement important dans le contexte de la césarienne programmée et doit donc être systématiquement prévenu dans ce contexte par plusieurs mesures :

- levée de la compression aorto-cave par l'utérus gravide en positionnant la mère en décubitus latéral gauche de 10° ;
- co-remplissage par solutés cristalloïdes au moment de la réalisation de la rachianesthésie en l'absence de contre-indication maternelle ;
- administration de drogues vasopressives dès que la pression artérielle maternelle diminue de dix pour cent ou plus par rapport à sa valeur de base. En l'absence de bradycardie maternelle, l'administration de néosynéphrine ou d'une association de néosynéphrine et d'éphédrine sont préférées à l'injection d'éphédrine seule qui, à fortes doses, peut entraîner une acidose fœtale secondaire à une vasoconstriction des artères utérines.

Le retentissement fœtal de l'anesthésie générale maternelle

Tout comme l'ALR, l'AG peut entraîner une **hypotension maternelle**, cependant le plus souvent moins marquée. C'est pourquoi les mesures de prévention et de traitement de l'hypotension maternelle et de bas débit utéroplacentaire s'appliquent également dans ce contexte.

L'AG peut également entraîner une **anesthésie du fœtus** du fait de l'injection systémique et du passage transplacentaire des drogues sédatives utilisées, telles que le thiopental et le propofol. Sauf exception, et en dehors de la chirurgie pour indication non obstétricale, les morphiniques ne sont injectés qu'après extraction fœtale. Les curares ne passant pas la barrière placentaire, la succinylcholine injectée pour l'intubation oro-trachéale maternelle n'a pas d'impact sur le fœtus. En cas de césarienne sous AG, les pédiatres doivent donc être systématiquement prévenus afin de pouvoir rapidement prendre en charge un nouveau-né anesthésié totalement. Par ailleurs, pour éviter que l'enfant ne soit trop sédaté, le délai entre l'AG de la mère et l'extraction fœtale doit être le plus court possible, l'induction anesthésique n'étant réalisée qu'après la pose des champs stériles et une fois que les chirurgiens sont habillés et prêts à inciser dès que la mère est intubée.

En cas d'AG de la mère en dehors d'une indication obstétricale, l'**équilibre acido-basique** doit être également respecté car toute acidose maternelle (par transfert direct des ions acides), mais aussi toute alcalose maternelle (par vasoconstriction des artères utérines), peut être délétère pour l'enfant. La ventilation artificielle doit donc être mise en œuvre de manière à respecter l'alcalose respiratoire modérée physiologique à la grossesse. Dans les situations très rares à risque d'acidose métabolique maternelle (c'est-à-dire hémorragie maternelle antepartum importante secondaire à un placenta prævia, les cas exceptionnels des chirurgies hémorragiques chez la mère sans extraction fœtale), le statut acido-basique maternel devra être étroitement surveillé et contrôlé. Une surveillance fœtale par monitorage du RCF et échographie en pré-, post- et parfois en per-opératoire doit être instaurée afin de dépister toute anomalie posant l'indication d'une extraction fœtale.

L'AG, et à un moindre degré l'ALR, se compliquent fréquemment d'une hypothermie maternelle qui, en l'absence de prévention, entraîne dans plus de 80 % des cas une hypothermie néonatale. Un réchauffement actif des mères doit donc être également systématiquement instauré.

Les cas particuliers

- En cas de **pré-éclampsie** sévère avec indication d'extraction fœtale par césarienne sous AG, il est recommandé d'administrer des substances morphiniques à l'induction pour éviter une poussée hypertensive majeure au moment de l'intubation oro-trachéale maternelle. Le rémifentanil est également le morphinique recommandé dans ce contexte, mais un passage fœtal est toujours possible. Les pédiatres doivent donc avoir connaissance de cette prise en charge.
- En cas d'anomalie placentaire type **placenta accreta** et a fortiori **placenta percreta**, un accouchement par césarienne programmée est indiqué. Dans ce contexte, une AG est habituellement réalisée et le délai entre induction et extraction fœtale est souvent prolongé du fait des difficultés opératoires inhérentes à la situation. Une sédation

néonatale est donc plus fréquemment observée et cette situation doit donc être connue des pédiatres.

- L'anesthésie de la femme enceinte en cas d'**EXIT procedure** représente un défi. Une AG peut être réalisée dans cette indication avec de fortes concentrations de gaz halogénés pour induire une relaxation utérine intense ou une ALR, préférentiellement une rachianesthésie péridurale combinée, associée à une administration de dérivés nitrés pour relâcher l'utérus ainsi qu'à une analgésie, voire une curarisation fœtale par voie intramusculaire. Dans les deux cas, il existe un risque d'hémorragie par atonie utérine pouvant retentir sur la mère et l'enfant et également un risque majeur d'hypotension artérielle maternelle. Un monitorage invasif de la pression artérielle maternelle est donc souvent recommandé dans ce contexte et, comme dans les autres cas de figure, le maintien de la pression artérielle maternelle par utilisation de vasopresseurs est indispensable.

Conclusion

L'anesthésie et l'analgésie obstétricale peuvent donc retentir sur le bien-être néonatal. Les causes et mécanismes de ce retentissement doivent être connus des réanimateurs néonatologistes afin de pouvoir adapter au mieux leur prise en charge.

Pour en savoir plus

Aaronson J, Goodman S. Obstetric anesthesia : Not just for cesareans and labor. Semin Perinatol 2014 ; 38 : 378–85.

Horn EP, Bein B, Steinfath M, Ramaker K, Buchloh B, Höcker J. The incidence and prevention of hypothermia in newborn bonding after cesarean delivery : a randomized controlled trial. Anesth Analg 2014 ; 118 : 997–1002.

Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery : the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. Anesth Analg 2008 ; 107 : 1295–302.

Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. Br J Anaesth 2011 ; 107(Suppl 1) : i72–8.

Reynolds F. Labour analgesia and the baby : good news is no news. Int J Obstet Anesth 2011 ; 20 : 38–50.

Wassen M, Smits LJ, Scheepers HC, et al. Routine labour epidural analgesia versus labour analgesia on request : a randomised non-inferiority trial. BJOG 2014.

Chapitre 15

Conséquences néonatales des césariennes et des manœuvres instrumentales

E. Lopez, T. Schmitz

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le taux de césarienne augmente dans la majorité des pays à fortes ressources et a un impact sur la santé de l'enfant. Les extractions instrumentales (ventouse, forceps) sont également une pratique très répandue et peuvent être associées à des complications néonatales.

Les conséquences néonatales des césariennes

La mortalité néonatale

En l'absence de contrôle sur les indications de la césarienne (programmée ou en urgence pendant le travail), il est difficile de conclure à l'impact de la césarienne sur la mortalité périnatale. La situation obstétricale ayant conduit à la césarienne (accouchement dystocique, anomalies du rythme cardiaque fœtal) peut être à l'origine d'une augmentation de la mortalité périnatale. Ces situations obstétricales à risque pour le nouveau-né doivent donc être connues par le pédiatre pour pouvoir anticiper une éventuelle réanimation néonatale.

L'adaptation à la vie extra-utérine

L'adaptation à la vie extra-utérine est moins bonne en cas de césarienne pendant le travail et sous anesthésie générale. Il est donc recommandé qu'une personne formée à la réanimation néonatale soit présente en salle de naissance dans ces situations.

L'encéphalopathie néonatale

Le risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique est augmenté en cas de césarienne pendant le travail en comparaison d'une naissance par voie basse. Il est donc souhaitable que le néonatologiste soit présent dans cette situation en salle de naissance pour prendre en charge ces enfants selon les recommandations. Il devra évaluer la nécessité d'une éventuelle hypothermie contrôlée si l'enfant présente des signes d'encéphalopathie anoxo-ischémique.

Les hémorragies intracrâniennes

Le risque d'hémorragie intracrânienne est augmenté en cas de césarienne pendant le travail. Un examen clinique est donc nécessaire dans ce contexte, avec la réalisation d'explorations complémentaires en cas de signes cliniques neurologiques.

La morbidité respiratoire

Le risque de morbidité respiratoire (maladie des membranes hyalines, détresse respiratoire transitoire, hypertension artérielle pulmonaire) est plus important chez les enfants nés par tout type de césarienne comparativement à une naissance par voie basse. Le risque augmente quand l'âge gestationnel diminue. Une césarienne programmée avant 39 semaines d'aménorrhée augmente le risque de morbidité respiratoire. Des moyens de support respiratoire (CPAP nasale, respirateur pour ventilation trachéale, surfactant exogène) devront donc être disponibles dans ces situations.

L'hypothermie

Les nouveau-nés nés par césarienne présentent une température axillaire et cutanée significativement plus basse après la naissance par rapport aux nouveau-nés nés par voie basse. La température de l'enfant né par césarienne doit être surveillée et un réchauffement en table radiante ou par peau à peau peut être réalisé.

L'allaitement maternel

Le taux d'allaitement maternel précoce est plus faible après une césarienne en comparaison d'un accouchement par voie vaginale. Une aide à l'allaitement devra donc être instaurée dans cette situation.

Les complications néonatales des extractions instrumentales

La mortalité néonatale

Plus que l'extraction instrumentale en elle-même, c'est la situation obstétricale (anomalies du rythme cardiaque fœtal qui témoignent d'une asphyxie périnatale par exemple) ayant conduit à cette extraction qui peut être responsable d'une augmentation de la mortalité néonatale.

Les hémorragies extracrâniennes

Ces lésions accompagnent six à dix pour cent des extractions instrumentales.

La bosse séro-sanguine

Cette complication n'est pas spécifique des extractions instrumentales et peut survenir au cours d'un accouchement par voie basse spontanée. Elle peut cependant être associée à une extraction par ventouse. Il s'agit d'une tuméfaction sous-cutanée secondaire à un épanchement de sérum et de sang dans le cuir chevelu qui apparait juste après l'accouchement. Cliniquement, on note une tuméfaction œdématiée ou ecchymotique, constituant une masse molle et mal limitée, pouvant chevaucher les sutures. Cette lésion est banale, fréquente et régresse spontanément en deux à quatre jours. Cependant, elle peut être responsable d'un hématome important qui se traduit par une anémie précoce et un ictère néonatal.

Le céphalhématome

C'est une complication plus spécifique de l'extraction par ventouse. Il s'agit d'un hématome sous-périosté, secondaire à une rupture des veines diploïques. Il peut être uni ou bilatéral. L'apparition peut être retardée de deux à trois jours suivant l'accouchement. Cliniquement, il ne chevauche pas les sutures, il est bien délimité en périphérie avec un rebord palpable. Il constitue une masse arrondie et rénitente. Son évolution passe par une résorption très lente, de plusieurs semaines avec parfois une évolution vers une calcification pouvant persister plusieurs mois. Il peut se compliquer d'anémie et d'ictère.

L'hématome extensif du cuir chevelu

C'est une complication rare (4,6 pour 1000 naissances par ventouse) mais d'une extrême gravité car en l'absence de diagnostic précoce, elle peut conduire à une situation nécessitant une réanimation lourde. Il s'agit d'un hématome sous-galéal, situé entre l'aponévrose épicrânienne et le périoste, secondaire à une lésion des veines émissaires de Santorini. L'extension est rapide, insidieuse et importante. Les signes cliniques peuvent se manifester de quelques heures à quelques jours après la naissance. Cliniquement, il s'agit d'une tuméfaction molle qui déborde le scalp, le périmètre crânien est très augmenté. L'enfant présente un syndrome hémorragique aigu. L'évolution peut engager le pronostic vital (25 % des cas).

Le traitement des hémorragies extracrâniennes comprend un traitement antalgique (paracétamol et manipulations limitées), un traitement étiologique par vitamine K1 et un traitement des complications (transfusion de concentré de globules rouges, traitement du choc hypovolémique et photothérapie si ictère).

Les hémorragies intracrâniennes

L'utilisation de ventouses augmente le risque d'hémorragie intracrânienne à type d'hématome sous-dural et d'hémorragie sous-arachnoïdienne. Les hémorragies intraventriculaires, intraparenchymateuses cérébrales ou cérébelleuses sont plus rares et souvent associées à des troubles de l'hémostase. Cliniquement, l'enfant présente des signes cliniques neurologiques : hyperexcitabilité, somnolence, convulsions, troubles du tonus ; des signes d'hypertension intracrânienne, des apnées, des signes biologiques d'anémie et parfois une acidose métabolique.

Une imagerie cérébrale est indiquée : échographie transfontanellaire (ETF) souvent peu performante dans ce contexte, plus souvent scanner cérébral en cas de signes cliniques neurologiques. Une IRM cérébrale initiale permettra de préciser le diagnostic et de mettre en évidence des lésions associées (atteinte des noyaux gris centraux, lésions anoxo-ischémiques corticales) en cas d'asphyxie périnatale. Une IRM de contrôle à un et trois mois permettra de s'assurer de la régression des lésions. L'évolution est souvent favorable en quelques mois, la prise en charge neurochirurgicale est rare, un traitement antalgique est nécessaire.

La fracture du crâne

C'est une complication plus spécifique de l'extraction par forceps. La fracture est définie par une perte de la continuité osseuse. Cliniquement, on note une douleur osseuse exquise avec un œdème, ou une ecchymose. Elle peut être associée à une bosse sérosanguine ou à un céphalhématome. La traduction clinique et le pronostic dépendent des lésions associées. La radiographie du crâne permet de mettre en évidence le trait de fracture et l'ETF de rechercher les lésions associées. Le scanner cérébral permet de mettre en évidence à la fois le trait de fracture et les lésions associées. L'électroencéphalogramme recherchera des signes de souffrance cérébrale.

La paralysie faciale

Les atteintes du nerf facial sont plus spécifiques d'une extraction par forceps. Cliniquement on note des signes de paralysie faciale périphérique avec une asymétrie faciale majorée aux pleurs, un effacement du pli nasogénien et une inocclusion palpébrale du côté atteint et une déviation de la bouche du côté sain. L'évolution est généralement spontanément favorable en quelques jours à quelques semaines.

La paralysie du plexus brachial

Les atteintes du plexus brachial sont secondaires à une dystocie des épaules, plus fréquente en cas d'extraction instrumentale. Il s'agit d'une paralysie unilatérale du membre supérieur, secondaire à un étirement des racines du plexus brachial (C5-D1). L'étendue de la paralysie (de l'épaule à la main) dépend de la racine lésée. En postnatal immédiat, le membre supérieur est inerte et flasque, en rotation interne. L'évolution est variable selon le degré d'atteinte et l'étendue des lésions. La récupération est complète dans 80 % des cas dans les trois mois. Un électromyogramme peut être réalisé à un mois pour faire le bilan des nerfs atteints. Le traitement consiste en une alternance de la position du membre supérieur, une rééducation et une prise en charge chirurgicale en l'absence de récupération à trois-quatre mois.

Pour en savoir plus

Baud O. Complications néonatales des extractions instrumentales. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37(Suppl 8) : S260–8.

HAS. Indications de la césarienne programmée à terme. Recommandations pour la pratique clinique. 2012. www.has-sante.fr.

Liston FA, Allen VM, O'Connell CM, Jangaard KA. Neonatal outcomes with caesarean delivery at term. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008 ; 93 : F176–82.

Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. N Engl J Med 2009 ; 360 : 111–20.

Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1709–14.

Chapitre 16

Diabète et obésité maternelles

J. Lepercq, D. Mitanchez

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le diabète au cours de la grossesse peut être un diabète préexistant de type 1 ou 2 (DT1, DT2), ou un diabète débutant ou diagnostiqué au cours de la grossesse et qui disparaîtra au moins temporairement après la grossesse, le diabète gestationnel (DG). Le risque de complications néonatales sévères, décès périnatal et malformations, n'est augmenté qu'en cas de DT1 ou DT2. La complication essentielle du DG est la macrosomie. L'obésité maternelle isolée sans diabète expose à des risques pour le fœtus et le nouveau-né. Lorsqu'elle est associée au diabète, elle augmente la fréquence des risques associés au diabète.

En pratique, en dehors du décès périnatal et des malformations, le néonatologiste est confronté aux complications néonatales secondaires à la macrosomie.

Le diabète préexistant

La fréquence d'un diabète préexistant associé à la grossesse est d'environ un pour cent. La prévalence du DT2 est en augmentation, notamment chez les sujets jeunes. Bien que le niveau d'hyperglycémie soit moins élevé en cas de DT2, les complications ne sont pas moins fréquentes. Dans une méta-analyse menée sur 33 études chez des femmes ayant un DT1 ou un DT2, il apparaissait que la concentration en HbA1C en début (7,20 % vs. 8,06 %) et en fin de grossesse (5,69 % vs. 6,00 %) était moins élevée en cas de DT2 et que les objectifs glycémiques étaient plus simples à atteindre. La fréquence des hypoglycémies maternelles sévères était comparable, le risque d'acidocétose était accru en cas de DT1.

La mortalité périnatale était augmentée en cas de DT2 (4,0 % vs. 2,7 %, OR 1,50, IC 95 % 1,15-1,96), et la fréquence des malformations congénitales sévères comparable (5,5 % vs. 5,2 %). Les malformations sont deux à trois fois plus fréquentes que dans la population générale et corrélées à l'HbA1c préconceptionnelle. Parmi les autres complications, la fréquence de la prématurité, de la macrosomie et de l'hypoglycémie néonatales étaient comparables. Le taux de césariennes était comparable.

Certaines complications sont plus fréquentes chez les femmes diabétiques : les infections urinaires, l'hypertension artérielle chronique, antérieure à la grossesse ou gravidique associée à la grossesse, compliquées parfois de pré-éclampsie.

Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique qui conduit à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Cette définition regroupe des situations différentes, notamment l'existence d'un DT2 méconnu, découvert pendant la grossesse, dont le pronostic est différent d'une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse. Il existe une corrélation linéaire et positive entre l'hyperglycémie maternelle et les complications périnatales. L'obésité maternelle est un facteur de risque de complications surajouté et indépendant de l'hyperglycémie.

Le traitement spécifique du DG (diététique, auto-surveillance glycémique (ASG), insuline si indiquée) réduit les complications périnatales sévères, la macrosomie fœtale, et la pré-éclampsie par rapport à l'abstention thérapeutique, sans majoration des risques de césarienne. L'ASG permet de surveiller les patientes et d'indiquer l'insulinothérapie. Lorsque les femmes sont traitées par insuline, l'ASG est indispensable pour adapter les doses d'insuline. Dans l'état actuel des connaissances, l'objectif actuellement validé est d'obtenir une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/L et une glycémie postprandiale à deux heures inférieure à 1,20 g/L. La prise en charge diététique est la pierre angulaire du traitement du DG. L'apport calorique doit être déterminé individuellement selon l'IMC préconceptionnel, la prise de poids gestationnelle et les habitudes alimentaires. L'apport recommandé est entre 25 et 35 kcal/kg par jour. Une restriction calorique est indiquée en cas d'obésité ; elle ne doit pas être inférieure à 1600 kcal/j. Une activité physique régulière, en l'absence de contre-indication obstétricale, environ 30 minutes trois à cinq fois par semaine, est recommandée. L'insuline doit être envisagée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après sept à dix jours de règles hygiéno-diététiques.

L'obésité

L'obésité, et notamment l'obésité morbide, augmente dans les pays développés et le nombre de femmes enceintes obèses également. Il s'agit d'un problème de santé publique. Lors de la grossesse, l'obésité préexistante augmente certains risques (hypertension artérielle, DG, césarienne, macrosomie, complications néonatales). En France, l'obésité a augmenté de 8,6 % en 1997 à 13,1 % en 2006.

Chez les femmes enceintes obèses, le risque de malformations fœtales est augmenté, et concerne essentiellement les anomalies du tube neural mais également d'autres organes comme le cœur et le tube digestif. Le risque de malformations congénitales est augmenté en cas de DT2 méconnu

associé. Cependant, certaines études récentes suggèrent que l'obésité pourrait être un facteur de risque indépendant de malformations. Un élément en faveur de cette hypothèse est la fréquence augmentée de certaines malformations comme la hernie de coupole et l'omphalocèle en cas d'obésité maternelle alors qu'elles ne sont pas classiquement rapportées en cas de diabète.

Une méta-analyse a montré que le risque de mortinatalité était multiplié par deux en cas d'obésité (OR = 2,04 [1,30 – 3,17]). Dans une étude de cohorte rétrospective incluant 26 424 grossesses, le risque de perte fœtale (définie par un terme < 22 SA ou un poids < 500 g) ou de décès périnatal était augmenté chez les femmes en surpoids et obèses. Dans ce dernier groupe, le risque était multiplié par deux environ pour les deux événements. Dans une étude de cohorte rétrospective menée chez 167 750 femmes, le risque de mort fœtale tardive et de décès néonatal augmentait avec l'IMC maternel, particulièrement pour les femmes nullipares en surpoids ou obèses.

Les conséquences néonatales de la macrosomie

Quel que soit le type de diabète, il existe une relation positive entre l'hyperglycémie maternelle et la macrosomie fœtale. D'autres facteurs de risque contribuent à l'excès de croissance fœtale : l'IMC maternel en début de grossesse, l'excès de prise de poids pendant la grossesse, l'âge maternel supérieur à 40 ans, la parité supérieure à quatre. La macrosomie, quelle que soit la cause, est en elle-même un facteur de risque d'asphyxie et de décès périnatal, notamment pour des poids de naissance supérieurs à 4500 g.

La détresse respiratoire

Les nouveau-nés de mère diabétique ont un risque augmenté de détresse respiratoire. Le principal mécanisme incriminé est le retard de maturation du surfactant surtout après 34 SA comparé à la population sans diabète. Ainsi, le risque est particulièrement augmenté en cas de diabète et de prématurité tardive (34–36 SA). Ce risque est aggravé par l'existence d'une macrosomie. Les recommandations actuelles ne sont pas en faveur de l'administration de corticoïdes après 34 SA dans cette population.

Le risque de tachypnée transitoire et d'inhalation méconiale est aussi augmenté.

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH)

La CMH est caractérisée par une hypertrophie de la paroi du ventricule, prédominant sur le septum interventriculaire. Elle est associée à la macrosomie, mais il semble que le contrôle de la glycémie maternelle ne suffise pas à sa prévention. Elle est de gravité variable sur le plan anatomique et fonctionnelle. Dans les formes majeures, elle peut être associée à un tableau d'insuffisance cardiaque sévère par altération de la fonction diastolique.

L'hypoglycémie

Il existe une corrélation entre l'augmentation du taux de peptide C au cordon, la macrosomie et l'hypoglycémie néonatale. La macrosomie, quel que soit le statut diabétique de la mère, est en elle-même un facteur de risque d'hypoglycémie, avec l'incidence la plus élevée lorsque le poids est > 4500 g.

La polyglobulie et l'ictère

La polyglobulie, définie par un hématocrite > 65 % est liée à un mauvais contrôle de la glycémie maternelle. Elle peut être associée à un syndrome d'hyperviscosité et aggraver le risque d'hypoglycémie.

Le risque d'hyperbilirubinémie est faiblement augmenté en cas de DG, mais est aggravé en cas de macrosomie. Ces nouveau-nés relèvent d'une surveillance et d'une prise en charge habituelles de l'ictère néonatal.

Les traumatismes obstétricaux

Les traumatismes obstétricaux et les atteintes du plexus brachial semblent augmentés en cas de DT1 et DT2, mais pas en cas de DG. Ce sont des événements très rares, dont le risque précis est difficile à évaluer. Cependant, ce risque est essentiellement lié à la macrosomie fœtale.

Pour en savoir plus

Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and Fetal Outcome in Women with Type 2 Versus Type 1 Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 : 4284–91.

Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 223–8.

Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 1998 ; 338 : 147–52.

Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. BMJ 2010 ; 340 : c1395.

Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus : Mild Neonatal Effects, a Long-term Threat to Global Health. J Pediatr 2014 ; 164 : 445–50.

Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Transition from overweight to obesity worsens pregnancy outcome in a BMIdependent manner. Obesity 2006 ; 14 : 165–71.

Chapitre 17

Conséquences néonatales des pathologies vasculaires placentaires et des retards de croissances intra-utérins sévères

E. Lopez, V. Tsatsaris

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Le nouveau-né petit pour l'âge gestationnel (PAG, anciennement appelé hypotrophe) présente une augmentation du risque de mortalité et de morbidité néonatale, il est donc considéré comme un nouveau-né à risque. Sa prise en charge commence en période anténatale (surveillance échographique, bilan étiologique), se poursuit en période néonatale (complications à court terme) et au cours de l'enfance (complications à long terme). La fréquence de faible poids de naissance pour l'âge gestationnel est augmentée chez les nouveau-nés prématurés comparée aux nouveau-nés à terme. Le nouveau-né prématuré PAG présente un risque de mortalité et de morbidité augmenté comparé à un nouveau-né prématuré eutrophe.

La définition du nouveau-né PAG

Le nouveau-né PAG est défini par un poids de naissance inférieur à moins deux déviations standard. Il est habituel de considérer que tout nouveau-né dont le poids est inférieur au dixième percentile est PAG (soit par définition dix pour cent des nouveau-nés) et de parler de PAG sévère quand le poids de naissance est inférieur au troisième percentile (ce qui correspond à peu près à – 2DS).

Il existe plusieurs courbes de croissance de référence utilisées en France. Les courbes de Leroy-Lefort ont été élaborées en 1971 en Île-de-France et sont donc anciennes. Les courbes AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie), plus récentes, ont été élaborées par le réseau sentinelle français AUDIPOG de 1999 à 2005 (figure 17.1). Il existe également des courbes de croissance individualisées AUDIPOG prenant en compte l'âge, la taille et le poids de la mère.

L'étiologie

Lorsque le fœtus PAG a été identifié en prénatal, une enquête étiologique a habituellement déjà été faite. En pratique on distingue les causes vasculaires liées à une insuffisance vasculaire utéro-placentaire des autres causes non

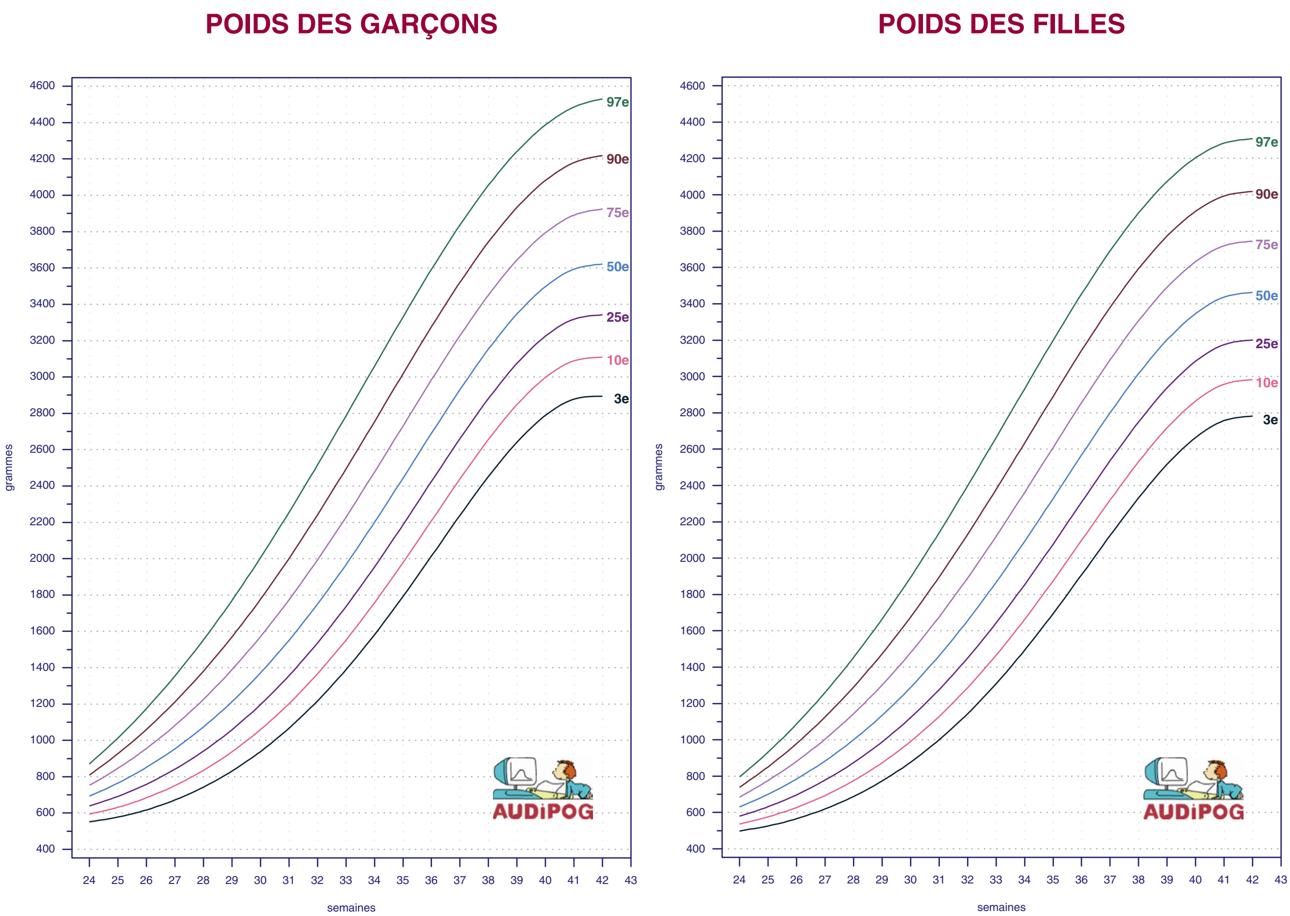


Figure 17.1

Courbes de croissance AUDIPOG (http://www.audipog.net/pdf/courbes_pds.pdf).

Tableau 17.1 Principales étiologies de PAG.

Causes fœtales	Causes maternelles
Anomalies constitutionnelles : • anomalies chromosomiques • maladies génétiques • maladies métaboliques • syndromes polymalformatifs **Pathologies acquises :** • rubéole congénitale • CMV congénitale • syphilis congénitale • varicelle congénitale	**Facteurs démographiques et socio-économiques** : • bas niveau socio-économique • mensurations maternelles • âge maternel < 18 ans ou > 40 ans • ethnie • malnutrition **Pathologies chroniques** : • HTA • néphropathie • drépanocytose homozygote **Pathologies vasculaires** : • pré-éclampsie **Pathologies utérines et annexielles** : • hypoplasie utérine • anomalies funiculaires et placentaires **Addictions** : • tabac, alcool, cocaïne, héroïne **Médicaments** : • corticoïdes et immunosuppresseurs • béta-bloquants • anti-épileptiques **Altitude** **Grossesses multiples**

vasculaires. On parle de retard de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaire lorsqu'il existe une pathologie maternelle associée (HTA maternelle essentielle, pré-éclampsie, lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides) et/ou lorsqu'il existe des anomalies des Dopplers au niveau des artères utérines (augmentations des résistances vasculaires et/ou incisure protodiastolique [Notch]). Il est important de noter que même si le RCIU a été qualifié de vasculaire en prénatal, il faudra à la naissance faire un examen clinique minutieux à la recherche d'autres causes (tableau 17.1).

L'examen clinique de l'enfant PAG

On décrit deux types cliniques d'enfant PAG.

Le nouveau-né PAG harmonieux ou symétrique

Le poids, la taille et le périmètre crânien de naissance sont inférieurs au 10e percentile. Elle constitue 20 % des cas. Le nouveau-né présente une importante maigreur, une peau fripée, des téguments pâles, une vigilance normale, une hypotonie axiale. Les causes sont la malnutrition précoce, les anomalies chromosomiques, les infections congénitales, la prise de toxique ou l'exposition à des agents tératogènes. Le pronostic dépend de la cause.

Le nouveau-né PAG dysharmonieux ou asymétrique

Le poids est inférieur au dixième percentile et les autres mensurations, au moins le PC, sont conservées. Le nouveau-né paraît long, maigre avec une grosse tête. La peau est plissée, fripée, avec une absence de pannicule adipeux et des muscles peu développés. Les doigts et les orteils semblent anormalement longs. La vigilance est normale, le visage est étroit, triangulaire, les sutures du crâne sont disjointes, la fontanelle est large. Le cordon ombilical est parfois de couleur brunâtre du fait d'une imprégnation méconiale. L'origine de cette forme de PAG est un défaut d'oxygénation et de nutrition au troisième trimestre. Cette forme est de meilleur pronostic.

Cette distinction est très caricaturale car dans la plupart des cas ces signes sont variés et dépendent surtout de la sévérité du RCIU.

L'examen clinique doit également rechercher une dysmorphie faciale ou des malformations qui s'inscrivent dans un syndrome polymalformatif ou des signes d'infection congénitale (rash cutané, hépato-splénomégalie, anomalies oculaires comme une cataracte). Un examen clinique réalisé par un généticien permet de diagnostiquer les formes syndromiques.

L'enquête étiologique, si elle est jugée nécessaire, comprend la recherche de CMV urinaire, une échographie transfontanellaire, une radiographie du squelette, un caryotype, un examen anatomopathologique du placenta, une vérification de sérologies maternelles.

Les complications présentées par les nouveau-nés PAG

La mortalité périnatale

La mortalité périnatale des nouveau-nés PAG est 10 à 20 fois plus élevée que celle des nouveau-nés eutrophes. La mortalité néonatale est également augmentée chez le nouveau-né PAG sévère à terme et prématuré comparé au nouveau-né eutrophe. Elle est liée à l'hypoxie chronique in utero, à l'asphyxie périnatale et aux malformations congénitales.

L'asphyxie périnatale

Le fœtus PAG dispose de peu de réserves énergétiques, notamment en glycogène. L'hypoxie chronique intra-utérine rend le nouveau-né PAG plus vulnérable à une asphyxie périnatale lors de l'accouchement. Il présente donc un risque augmenté de syndrome d'inhalation méconiale, de score d'Apgar bas, de pH artériel au cordon diminué, d'intubation endotrachéale en salle de naissance, de convulsions et d'encéphalopathie anoxo-ischémique.

Compte-tenu du risque de mortalité et de morbidité, la présence d'un pédiatre en salle de naissance est nécessaire pour la prise en charge de ces naissances à risque. Une analyse des gaz du sang au cordon ou en artériel chez l'enfant permettra de mesurer le pH et les lactates plasmatiques afin d'évaluer le degré d'acidose métabolique. Le nouveau-né est hospitalisé en cas de poids de naissance inférieur à 2000 g, de prématurité, d'anomalie clinique, de détresse respiratoire, d'hypoglycémie ou d'asphyxie périnatale.

La morbidité respiratoire

L'augmentation du risque de maladie des membranes hyalines chez le nouveau-né prématuré PAG est controversée selon les études. L'augmentation du risque de dysplasie broncho-pulmonaire chez le nouveau-né prématuré PAG est quant à elle bien établie, impliquant une attention particulière à l'application d'une stratégie de protection pulmonaire.

L'hypothermie

Le risque d'hypothermie est augmenté chez le nouveau-né à terme PAG. Chez le nouveau-né prématuré, le risque d'hypothermie est le plus important pour les plus faibles poids de naissance. Il va être difficile au nouveau-né PAG de maintenir sa température corporelle du fait de la perturbation du métabolisme glucidique et lipidique, d'une diminution de l'isolation adipeuse sous-cutanée et d'une grande perméabilité de l'épiderme, entraînant des pertes hydriques élevées. Une prévention de l'hypothermie devra être réalisée dès la salle de naissance par séchage de la peau ou placement dans un sac en polyéthylène, utilisation d'un bonnet et réanimation en incubateur ouvert préchauffé. Par la suite l'enfant sera placé en incubateur fermé avec un niveau d'humidité adéquat. Un monitorage continu de la température corporelle du nouveau-né devra être réalisé.

Les troubles métaboliques

L'hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est majoré chez le nouveau-né PAG dans les 72 premières heures de vie. Elle est liée à de faibles réserves en glycogène, une diminution de la néoglucogenèse, la polyglobulie, l'hypoxie et l'hypothermie. Les épisodes d'hypoglycémie peuvent être traités par une nutrition entérale à débit continu par sonde gastrique ou l'apport de glucose par voie parentérale. Une surveillance rapprochée de glycémies devra être réalisée.

L'hypocalcémie

C'est une complication fréquente du nouveau-né PAG. Les facteurs aggravants sont l'asphyxie périnatale et la prématurité. L'hypocalcémie du nouveau-né prématuré est en rapport avec un déficit en parathormone par immaturité des glandes parathyroïdes, une réponse inadéquate des cellules tubulaires rénales à la parathormone et une sécrétion de calcitonine exagérée. L'hypocalcémie du nouveau-né PAG est en rapport avec une hyperphosphorémie qui provient des cellules lésées par l'hypoxie chronique.

Le métabolisme protéique, lipidique et énergétique

Au niveau protéique, le nouveau-né PAG présente un déficit de sa masse musculaire, mais la tolérance d'apports protéiques agressifs est discutée. Au niveau lipidique, la concentration plasmatique d'acides gras est diminuée ainsi que la capacité d'oxydation des acides gras. Au niveau énergétique, le métabolisme du nouveau-né PAG est augmenté et, par conséquent, les besoins énergétiques sont augmentés. Les apports nutritionnels du nouveau-né prématuré PAG devront suivre les recommandations de la société européenne de gastroentérologie (ESPGHAN).

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)

La prématurité et le faible poids de naissance sont les facteurs de risque principaux de l'ECUN. D'un point de vue physiopathologique, en anténatal, l'hypoxie chronique entraîne une redistribution du sang en faveur du cerveau aux dépens de la vascularisation mésentérique, fragilisant ainsi la muqueuse intestinale. En postnatal, les nouveau-nés PAG présentent des troubles de la motricité intestinale et des sécrétions digestives ainsi que des modifications des

propriétés de la muqueuse. Ces anomalies sont responsables d'une stase digestive et d'une colonisation bactérienne pathologique.

La nutrition entérale devra donc être prudente mais débutée précocement chez ces enfants à risque. Le lait maternel est l'alimentation de choix car il est le mieux toléré et a un effet préventif de l'ECUN.

Les infections

Le risque de sepsis néonatal est augmenté chez les nouveau-nés prématurés PAG comparés aux nouveau-nés prématurés eutrophes. Cette susceptibilité aux infections s'explique par un déficit de l'immunité humorale et cellulaire et par une neutropénie fréquente. Cependant, l'utilisation prophylactique du facteur de croissance granulocytaire (GM-CSF) n'a pas montré son efficacité dans la prévention des sepsis secondaires chez le nouveau-né prématuré PAG.

Les anomalies hématologiques

Une **polyglobulie** est fréquemment retrouvée chez le nouveau-né PAG. Elle est secondaire à l'augmentation d'érythropoïétine induite par l'hypoxie chronique. Elle constitue un facteur de risque d'hypoglycémie, d'hyperbilirubinémie, de thrombose, d'entéropathie et d'entérocolite ulcéro-nécrosante.

Une **thrombopénie** et une diminution des facteurs de coagulation sont fréquemment retrouvées. Les nouveau-nés prématurés PAG comparés aux eutrophes présentent une diminution significative du fibrinogène. En effet, l'hypoxie et l'acidose perturbent la coagulation et la pré-éclampsie active la coagulation et les plaquettes. De plus, il n'y a pas d'augmentation de la thrombopoiétine en réponse à la thrombopénie et on observe une diminution du nombre de mégacaryocytes. Il existe donc une augmentation du risque hémorragique chez ces enfants. Une surveillance régulière des plaquettes est recommandée, sachant que le nadir d'une thrombopénie se situe généralement au troisième jour de vie.

Les complications neurologiques

L'encéphalopathie anoxo-ischémique

Le nouveau-né PAG à terme présente un risque plus élevé d'asphyxie périnatale et par conséquent un risque plus élevé d'encéphalopathie anoxo-ischémique comparé au nouveau-né à terme eutrophe.

Les lésions cérébrales du nouveau-né prématuré

Les études qui recherchent une association entre le nouveau-né prématuré PAG et une hémorragie intraventriculaire sévère (de grade 3 ou 4) présentent des résultats discordants.

Le nouveau-né prématuré PAG ne présente pas d'augmentation du risque de leucomalacie périventriculaire par rapport au nouveau-né prématuré eutrophe.

Le développement psychomoteur

Les nouveau-nés PAG sont à risque de présenter de nombreuses complications qui peuvent affecter le pronostic neurologique à long terme. La cause va également influencer le pronostic neurologique. La croissance du périmètre crânien est un facteur prédictif du développement psychomoteur, une microcéphalie persistante étant un facteur de mauvais pronostic neurologique.

Les études qui évaluent la relation entre le nouveau-né PAG et les anomalies du développement psychomoteur retrouvent généralement une association significative. Ces anomalies sont retrouvées plus communément chez le garçon et lorsque le niveau socio-économique est bas. Il s'agit de déficit de l'attention, d'hyperactivité, de mauvaises performances scolaires.

Les nouveau-nés prématurés PAG ont une augmentation du risque de difficultés cognitives mineures à cinq ans, d'hyperactivité, de difficultés scolaires à huit ans comparativement aux enfants nés eutrophes.

Les enfants prématurés PAG représentent donc des nouveau-nés à risque de troubles du développement psychomoteur, ils devront alors être inclus dans un réseau de suivi des nouveau-nés vulnérables.

La croissance staturo-pondérale

Les nouveau-nés prématurés PAG ont une croissance pondérale plus lente que les nouveau-nés prématurés eutrophes et auront donc un rattrapage staturo-pondéral plus lent. Les nouveau-nés PAG effectuent un rattrapage staturo-pondéral dans les deux premières années de vie mais 15 à 20 % auront une petite taille à quatre ans. Un enfant PAG qui n'a pas présenté de rattrapage staturo-pondéral à trois ans doit être pris en charge en endocrinologie pédiatrique. Une surveillance particulièrement attentive de la croissance postnatale est donc nécessaire chez ces enfants.

Pour en savoir plus

Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. Pediatrics 2011 ; 127 : e883–91.

Rosenberg A. The IUGR newborn. Semin Perinatol 2008 ; 32 : 219–24.

Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. Semin Fetal Neonatal Med 2004 ; 9 : 403–9.

Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. J Pediatr 2010 ; 157 : 733–9. e1.

Chapitre 18

Pathologies du liquide amniotique

F. Flamein

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Les anomalies quantitatives

L'oligoamnios

L'oligoamnios est défini par une quantité de liquide amniotique inférieure à 250 ml à terme. Il a deux origines possibles.

La perte de liquide amniotique

Elle est liée à une rupture prématurée des membranes (RPM). Lorsque la RPM survient précocement au cours de la grossesse, elle est associée à une morbidité et une mortalité périnatale élevées. Trois mécanismes indépendants concourent à altérer la fonction pulmonaire des enfants nés dans un contexte de RPM précoce : l'oligoamnios, le syndrome inflammatoire fœtal réactionnel, et la prématurité. Ainsi, les causes potentielles de détresses respiratoires après une RPM sont multiples et parfois associées :

- maladie des membranes hyalines du fait de la prématurité ;
- mal-adaptation à la vie extra-utérine du fait d'anomalies de la fonction endothéliale et/ou parfois d'une hypoplasie pulmonaire ;
- syndrome de détresse respiratoire aiguë du fait d'une infection materno-fœtale ;
- dysplasie broncho-pulmonaire en partie liée au « syndrome inflammatoire fœtal réactionnel ».

Néanmoins, ces complications respiratoires sont **inconstantes, de sévérité variable**, et encore actuellement largement **imprévisibles**. Même si l'âge gestationnel à la rupture a une valeur pronostique démontrée – essentiellement du fait de la plus grande prématurité qu'elle induit –, la survie sans séquelles à long terme est possible après une RPM précoce. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des conséquences pulmonaires de la RPM a permis d'améliorer considérablement le pronostic vital et respiratoire de ces enfants. Néanmoins, la prise en charge de certains de ces enfants reste particulièrement difficile : elle nécessite de bien connaître la physiopathologie de cette affection, et d'optimiser au mieux les traitements (notamment la gestion de l'HTAP) pour réduire l'agression du poumon afin de prévenir la survenue d'une dysplasie broncho-pulmonaire.

La diminution de la production de liquide amniotique

Les principales causes sont les suivantes :

- pathologie urologique et/ou néphrologique (dans le cadre d'un syndrome poly-malformatif ou non) ;
- insuffisance rénale fonctionnelle ;
- RCIU.

L'incidence de l'oligoamnios hors RPM est de 0,5 à 5–8 % des grossesses.

La première cause en fréquence est le **retard de croissance intra-utérin** (RCIU). La physiopathologie de l'oligoamnios dans ce contexte fait intervenir une diminution de la perfusion placentaire ainsi qu'une redistribution vasculaire fœtale qui privilégient les territoires cérébraux, cardiaque et surrénaliens au détriment des reins notamment, d'où une diminution de la diurèse fœtale, principale source de liquide amniotique après 23 SA. La chute de la perfusion rénale est décelable au Doppler en cas de RCIU et confirme cette hypothèse physiopathologique. Les anomalies fœtales peuvent également s'accompagner d'oligoamnios.

Les **anomalies de l'appareil urinaire** sont en cause dans 20 à 30 % des oligoamnios. Elles peuvent concerner la production d'urine (agénésie rénale, dysplasie rénale multikystique bilatérale) ou son excrétion (valves de l'urètre, mégavessie). Les anomalies chromosomiques peuvent également s'accompagner d'oligoamnios mais cette cause n'est pas très fréquemment retrouvée, en tout cas en présence d'oligoamnios isolés. Enfin, certaines prises médicamenteuses maternelles durant la grossesse peuvent entraîner un oligoamnios. Il s'agit notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'hydramnios

L'hydramnios est défini par une quantité de liquide amniotique supérieur à 2 L à terme. L'incidence de l'hydramnios est de 0,5 à 2 % des grossesses. Les causes de l'hydramnios sont pour 15 % d'origine maternelle (diabète gestationnel notamment), et pour 13 % environ liées à des problèmes fœtaux (infections virales, anémie, malformations, tableau 18.1).

Les anomalies qualitatives

Le liquide méconial

La complication la plus redoutée est le syndrome d'inhalation méconiale. Sur le plan clinique, il est classiquement défini par :

1. une détresse respiratoire apparaissant rapidement après la naissance ;
2. dans un contexte de liquide amniotique méconial ;
3. avec une pneumopathie d'inhalation méconiale authentifiée sur un cliché radiographique.

La physiopathologie de l'inhalation méconiale est complexe et l'enchaînement des événements reste un sujet de controverse (figure 18.1 et voir également chapitre 30).

La chorioamniotite

La chorioamniotite est une complication souvent associée à une naissance prématurée et à des morbidités fœtales et néonatales essentiellement respiratoires et neurologiques.

Tableau 18.1 Étiologies malformatives des hydramnios.

Système nerveux central	Système digestif	Appareil respiratoire	Appareil génito-urinaire	Appareil cardiovasculaire	Système musculo-squelettique
Anencéphalie Hydrocéphalie Iniencéphalie Hydranencéphalie Encéphalocèle Microcéphalie Spina bifida	Atrésie de l'œsophage Hernie diaphragmatique Sténose duodénale Pancréas annulaire Laparoschisis Omphalocèle Fente palatine	Maladie adénomatoïde Chylothorax Hypoplasie pulmonaire	Hamartome rénal fœtal	Insuffisance valvulaire Sténose valvulaire Maladie d'Ebstein Arythmies fœtales Transfuseur-transfusé	Dysplasie osseuse Dystrophie myotonique Séquence de Pena-Shokeir Akinésie/hypokinésie fœtale

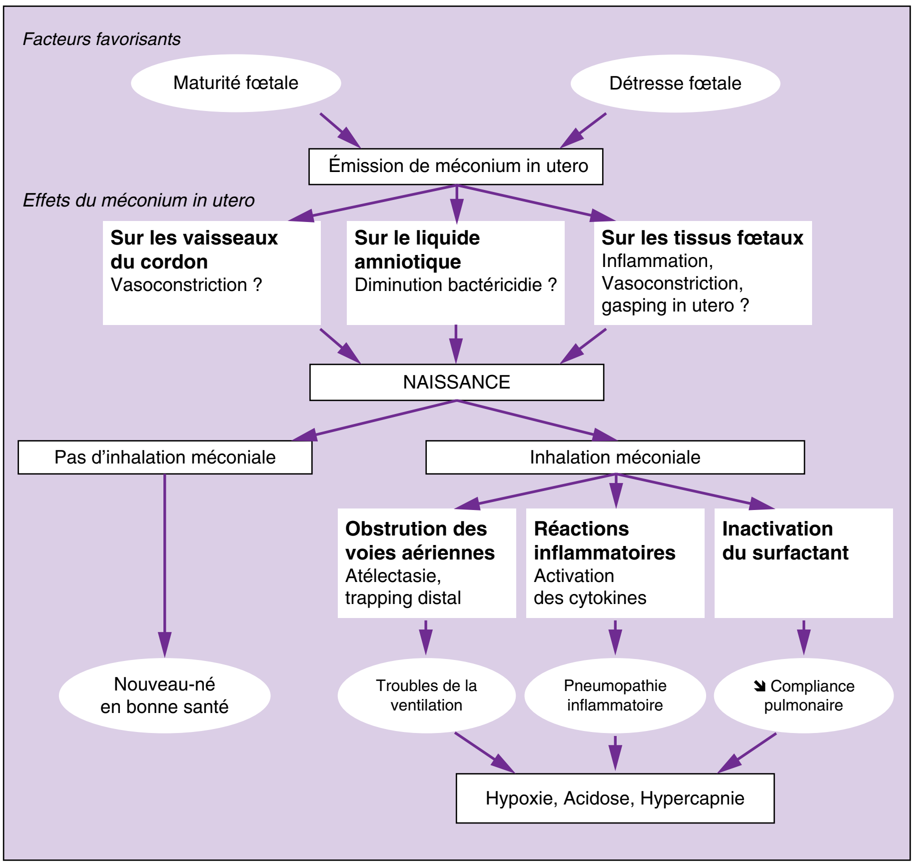


Figure 18.1
Le liquide amniotique méconial et ses conséquences sur la santé de l'enfant.

Le risque majeur de la chorioamniotite est la rupture prématurée et prolongée des membranes.

La RPM peut en effet induire une réaction inflammatoire et exposer le fœtus à des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires : c'est le « syndrome inflammatoire fœtal réactionnel » (voir paragraphe La perte de liquide amniotique).

Il peut survenir sans infection directe du fœtus. Il est bien démontré actuellement que ce syndrome inflammatoire fœtal a un impact fort sur la croissance et le développement pulmonaire pendant la vie à la fois pré-et postnatale. Ainsi, le lipopolysaccharide (LPS) accélère la maturation pulmonaire – amincissement de la paroi alvéolo-capillaire – et la synthèse de surfactant. Cette accélération de la maturation pulmonaire peut expliquer que les études épidémiologiques aient montré une réduction de l'incidence de la maladie des membranes hyalines chez les enfants prématurés nés dans un contexte de chorioamniotite.

Pourtant, de nombreux arguments expérimentaux et cliniques montrent que le syndrome inflammatoire fœtal a aussi des conséquences délétères sur le poumon périnatal. Par ailleurs, des altérations majeures du développement alvéolaire et vasculaire ont été décrites à type d'inhibition de l'alvéolisation et du développement microvasculaire, proches de celles observées au cours de la dysplasie broncho-pulmonaire.

Pour en savoir plus

Albuquerque CA, Smith KR, Saywers TE, Johnson C, Cock ML, Harding R. Relation between oligohydramnios and spinal flexion in the human fetus. Early Hum Develop 2005 ; 68 : 119–26.

Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 194–202.

Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, et al. Endotoxin induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 1658–61.

Lamon JE, Ross BS. Clinical utility of amniotic fluid assessment. Obstet Gynecol Clin N Am 1998 ; 25 : 639–61.

Lindner W, Pohlandt F, Grab D, Flock F. Acute respiratory failure and short-term outcome after premature rupture of the membranes and oligohydramnios before 20 weeks of gestation. J Pediatr 2002 ; 140 : 177–82.

Pasquier JC. Le liquide amniotique méconial pendant le travail, mises à jour en gynécologie et obstétrique, CNGOF ; tome XXIX ; 2005.

Roberts AB, Mitchell J. Pulmonary hypoplasia and fetal breathing in preterm premature rupture of membranes. Early Hum Dev 1995 ; 41 : 27–37.

Williams O, Hutchings G, Hubinont C, Debauche C, Greenough A. Pulmonary effects of prolonged oligohydramnios following mid-trimester rupture of the membranes – antenatal and postnatal management. Neonatology 2012 ; 101 : 83–90.

Chapitre 19

Le syndrome transfuseur-transfusé (STT)

L.-J. Salomon, J.-F. Magny

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Les **grossesses monochoriales représentent environ 20 % des grossesses gémellaires. Toutes les complications prénatales sont plus fréquentes au cours des grossesses monochoriales** où les fœtus partagent le même placenta, par opposition aux grossesses bichoriales. Toute masse placentaire unique est en effet caractérisée par la présence quasi-constante **d'anastomoses vasculaires** (artério-artérielles, artério-veineuses ou veino-veineuses) entre les cordons des deux cojumeaux. Ces anastomoses sont responsables de toutes les complications spécifiques des grossesses monochoriales telles que le syndrome transfuseur-transfusé (STT ou TOPS, *Twin Oligoamnios Polyhydramnios Sequence*), le jumeau acardiaque ou séquence TRAP (*Twin Reversed Arterial Perfusion*), l'hémorragie fœto-fœtale TAPS (*Twin Anemia Polycytemia Sequence*) ou l'hémorragie fœto-fœtale brutale en particulier lors de la mort fœtale intra-utérine (MFIU) d'un des deux.

Le diagnostic de STT

Le **STT ou TOPS** est dû à un déséquilibre hémodynamique et probablement hormonal, secondaire à un déséquilibre initial de perfusion à travers ces anastomoses vasculaires. Il semblerait qu'après un minime déséquilibre sanguin, des hormones (en particulier du système rénine angiotensine) et des métabolites, utiles à un des cojumeaux (le donneur), pourraient passer par les anastomoses et seraient alors délétères au cojumeau (le receveur). Ceci pourrait expliquer le cercle vicieux qui s'installe, conduisant au syndrome transfuseur-transfusé proprement dit.

Le STT survient le plus souvent entre 15 et 26 SA, et complique 10 à 20 % des grossesses monochoriales. Son diagnostic est échographique et repose sur l'observation, dans une grossesse monochoriale, d'un **hydramnios d'origine polyurique** chez un jumeau (receveur) associée à l'observation d'un **oligo-anamnios anurique** chez le cojumeau (donneur). La discordance de biométrie ou d'hémoglobine ne fait pas partie des éléments diagnostiques et est très inconstante.

Sans traitement étiologique, le STT a un pronostic très sombre puisqu'il entraîne dans près de **90 % des cas une perte fœtale ou néonatale**, le plus souvent dans un contexte de fausse couche tardive ou d'accouchement très prématuré. De plus, à cause de la prématurité et/ou de la mort du cojumeau, des séquelles neurologiques sont rapportées chez plus de 50 % des jumeaux survivants. On comprend donc l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge spécialisée. **Toute menace d'accouchement prématuré dans une grossesse monochoriale doit faire évoquer un STT**.

Lors du diagnostic, le syndrome est classé selon les **cinq stades de Quintero** (tableau 19.1). Ces stades ne correspondent pas à une évolution pathologique et le « mode d'entrée » dans la pathologie peut être d'emblée dans un stade 3, 4 voire 5.

Tableau 19.1 Classification de Quintero.

Stade 1	Association d'un oligoamnios et d'un hydramnios, la vessie est visible chez le donneur ; absence d'anomalies Doppler
Stade 2	Identique au stade 1 mais la vessie du donneur n'est plus visible
Stade 3	Anomalies Doppler : dans l'artère ombilicale ou le *ductus venosus* chez le donneur ou le receveur
Stade 4	Présence d'un épanchement péricardique, pleural, péritonéal ou anasarque
Stade 5	Mort fœtale in utero d'un jumeau

Le traitement et la prise en charge anténatale

L'amniodrainage ou amnioréduction a longtemps été considéré comme le traitement de référence du syndrome transfuseur-transfusé. Il consiste en un drainage itératif de l'excès de liquide du côté du fœtus en hydramnios. Ainsi, il ne traite qu'un symptôme du STT et non la cause. L'amniodrainage n'est recommandable comme unique traitement dans les STT que dans les cas de manifestation tardive (supérieure à 26 SA), en particulier lorsque les conditions techniques de réalisation d'une fœtoscopie laser ne semblent pas optimales. Ce geste permet de gagner le temps de réaliser une cure de corticoïdes en vue de la programmation d'un accouchement prématuré.

La chirugie placentaire, par **fœtoscopie pour photocoagulation sélective laser** des vaisseaux anastomotiques, est le seul traitement étiologique qui existe aujoud'hui et qui a montré son efficacité et sa supériorité, en particulier face à l'amniodrainage. Un essai randomisé contrôlé a démontré son bénéfice, permettant une augmentation de la survie globale mais aussi une diminution du taux de survie sans séquelles (notamment neurologiques), y compris à long terme. De façon pragmatique, la coagulation fœtoscopique

permet de passer d'une angioarchitecture placentaire anastomotique spécifique des grossesses monochoriales à une vascularisation individuelle « étanche » de type bichoriale.

Enfin, le fœticide sélectif par coagulation de cordon ne doit pas être considéré comme une forme de traitement du STT, même dans les cas d'anasarque fœtale, qui reste une situation réversible après traitement. Exceptionnellement, la coagulation du cordon pourrait être envisagée quand le pronostic d'un des jumeaux est très mauvais ou qu'il est agonisant. Le taux de survie du deuxième fœtus est d'environ 80 %, avec un développement neurologique normal dans 90 % des cas.

Après un traitement par photocoagulation laser, la **surveillance** des fœtus doit être rapprochée pendant les premières 48 heures, puis être poursuivie de manière hebdomadaire jusqu'à la naissance. Il existe des risques de récidives du STT ou de TAPS secondaire dans 10 à 20 % des cas. Le risque de complication neurologique fœtale conduit à recommander systématiquement la réalisation d'une **IRM** vers 32 SA, même en présence d'un suivi échographique normal. La chirurgie in utero expose en outre au risque de rupture prématurée des membranes, chorioamniotite, accouchement prématuré… Pour toutes ces raisons, **la naissance est généralement programmée à partir de 34–35 SA.**

La prise en charge néonatale

Les principales difficultés des jumeaux monozygotes avec STT sont de type hémodynamique et concernent quasi exclusivement le receveur. Il existe deux situations distinctes.

Une photocoagulation laser a été réalisée et réussie à distance de l'accouchement

En dehors de la problématique de la prématurité (extraction à 34 SA le plus souvent), ces jumeaux ne posent pas ou peu de problèmes, il faut :

- **contrôler les taux d'Hb** des deux jumeaux (possibilité de TAPS post-laser);
- **surveiller les chiffres de TA** à la recherche d'une HTA systémique chez le receveur possible surtout si la naissance a été proche de la séance de photocoagulation;
- **réaliser une échocardiographie** à la recherche d'un obstacle sur la voie droite, d'une hypertrophie myocardique résiduelle;
- **réaliser une ETF** chez les deux jumeaux.

En cas d'HTA, instituer un traitement par Nicardipine (0,5 à 2 µg/kg/mn) pour une durée adaptée à l'évolution des chiffres de TA et des données de l'échocardiographie, généralement de quelques jours à quelques semaines.

Il n'y a pas eu de photocoagulation laser

Les difficultés hémodynamiques dominent

Toute l'attention doit être portée sur **le receveur** à haut risque de décompensation cardiaque, survenant parfois après un intervalle libre trompeur de quelques heures. L'atteinte cardiaque du receveur est la conséquence d'une hypervolémie (transfusion) associée à des résistances systémiques élevées (transfert d'hormones vasopressives issues du donneur). Il y a ainsi une précharge ET une postcharge élevées. L'élévation de la postcharge est majorée à la naissance par la disparition de la circulation placentaire au clampage du cordon. L'atteinte cardiaque se caractérise par une hypertrophie myocardique qui prédomine sur le ventricule droit avec possibilité d'obstacle à l'éjection du VD, hypertension systémique, rarement une HTAP. La prise en charge consiste en :

- une évaluation **échocardiographique** dès les premières heures de vie contrôlée toutes les 6 à 12 heures pendant les 48 premières heures puis selon l'évolution;
- un **monitoring horaire de la TA.** Des chiffres de TA élevés (même modérément) imposent un traitement antihypertenseur afin de diminuer la postcharge ventriculaire : **Nicardipine en IV continue** à la posologie initiale de 0,5 µg/kg/mn augmentée par palier jusqu'à 2 µg/kg/mn selon les chiffres tensionnels;
- en cas d'incompétence myocardique : **Dobutamine** (5 à 20 µg/kg/mn) en association avec la Nicardipine. La **Milrinone** peut également être utilisée (dose de charge = 0,7 µg/kg/mn pendant trois heures puis 0,2 µg/kg/mn, augmentation progressive selon réponse jusqu'à 1 µg/kg/mn) seule ou en association. La Milrinone conjugue des effets inotropes et vasodilatateurs périphériques, elle peut être une alternative à l'association Nicardipine-Dobutamine;
- en cas de ventilation mécanique assistée : rechercher les **pressions de ventilation minimales efficaces** afin de ne pas gêner le retour veineux cave et le remplissage du VD;
- **un remplissage au sérum physiologique** peut être utile en deuxième intention lorsque la situation hémodynamique est mal contrôlée malgré la baisse de la postcharge. Le VD hypertrophié est particulièrement peu compliant et il peut être nécessaire d'augmenter la pression

de remplissage pour obtenir un remplissage suffisant et un volume d'éjection efficace. Ce remplissage doit se faire sous haute surveillance avec contrôle de la taille de la VCI par échocardiographie ;

- **monoxyde d'azote (NO)** si HTAP documentée.

Une altération de la fonction rénale peut être présente

On constate alors une insuffisance rénale fonctionnelle chez **le receveur** par hypoperfusion rénale qui se normalise après correction de l'hémodynamique ; insuffisance glomérulaire +/− tubulopathie chez **le donneur** conséquence de l'activation précoce et prolongée anténatale du système rénine-angiotensine. Après une prise en charge symptomatique, les fonctions rénales se normalisent progressivement chez les survivants mais nécessitent une surveillance à long terme.

Les anomalies de l'hémoglobine

Une **anémie chez le donneur** nécessitant une transfusion de culot globulaire et une **polyglobulie chez le receveur** nécessitant un échange transfusionnel (si Ht $\geq$ 65–70 %) sont possibles mais non constants.

Complications cérébrales de la prématurité

Elles ont une fréquence augmentée (10 à 35 %). Elles nécessitent une surveillance échographique rigoureuse **du receveur et du donneur** à la recherche d'images évocatrices d'hémorragies intracérébrales, de leucomalacies, d'infarctus hémorragiques, conséquences des perturbations hémodynamiques ante et postnatales. Ces lésions concernent aussi bien le receveur que le donneur.

L'alimentation entérale doit être prudente et retardée

Il existe en effet un risque accru d'**entérocolite ulcéro-nécrosante** chez les deux jumeaux.

Pour en savoir plus

Ge Chalouhi, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic pregnancies : twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. Semin Fetal Neonatal Med 2010 ; 15 : 349–56.

Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, et al. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery : comparison with dichorionic twins. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 196 : 450.e1–7.

Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2010 ; 203 : 444.e1–7.

Chapitre 20

Infections virales durant la grossesse

A. Berrebi, C. Casper

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Parmi les infections courantes à transmission materno-fœtale (TMF), les infections virales sont les plus fréquentes. Celles que nous voyons habituellement en France sont la rubéole, l'infection au cytomégalovirus (CMV), la varicelle, l'herpès génital, les hépatites virales, l'infection au parvovirus B19 et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Nous n'envisagerons ici que les infections virales pouvant être responsables d'un retentissement grave à la naissance ou qui nécessitent une prise en charge néonatale spécifique. Ce sont essentiellement les infections à herpès virus, l'hépatite virale B (HVB), l'infection au parvovirus B19 et l'infection au VIH.

La prise en charge maternelle

Les infections à herpès virus

L'infection au CMV

La primo-infection maternelle est le plus souvent asymptomatique. La TMF est d'environ 40 % (30 à 50 %) et ceci quel que soit le terme de la grossesse. Le fœtus est le plus souvent asymptomatique (90 % des cas) mais des anomalies échographiques peuvent être observées : retard de croissance in utero, hydrocéphalie, microcéphalie, hyperéchogénicité des anses intestinales.

Le dépistage sérologique du CMV n'est pas recommandé malgré la fréquence des infections maternelles parce que l'interprétation des sérologies est difficile, que le plus souvent le fœtus est asymptomatique et que nous n'avons pas de traitement utilisable pendant la grossesse. Un protocole visant à traiter les mères dont le fœtus présente des anomalies échographiques mineures par le valaciclovir 500 (18 cp/j) est en cours. En pratique, lorsqu'une infection au CMV est diagnostiquée chez la mère dont le fœtus est asymptomatique aux contrôles échographiques, une simple surveillance est recommandée. Une IRM du cerveau fœtal est le plus souvent demandée, entre 28 et 32 SA, pour s'assurer de l'absence d'anomalie (en particulier, troubles de la giration difficiles à diagnostiquer à l'échographie). Si le fœtus est symptomatique (atteinte surtout du premier trimestre), une confirmation de l'infection fœtale par le CMV est faite grâce à un prélèvement de liquide amniotique. La poursuite de la grossesse ou l'acceptation d'une interruption médicale de la grossesse (IMG) par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDP) dépendra de la gravité de l'atteinte fœtale.

La varicelle

Il existe une vaccination contre la varicelle qui est recommandée avant toute grossesse. En pratique, peu de médecins et de patientes suivent cette recommandation probablement devant le fort taux d'immunisation des adultes en âge de procréer (90 %) et la rareté des atteintes sévères de l'enfant.

Lorsque la varicelle maternelle survient avant 20 SA, on ne recommande qu'une simple surveillance échographique mensuelle. Les immunoglobulines spécifiques comme le vaccin ne sont pas protecteurs à ce stade. Il convient d'être très rassurant, malgré la survenue de fausses couches devant la rareté du syndrome de varicelle fœtale.

Lors d'une varicelle du dernier mois de grossesse, tout dépend de la gravité de l'atteinte maternelle et du risque d'accouchement dans les huit jours. Si la mère ne présente pas de contractions utérines et que son col est long et fermé, un repos strict à domicile (éviter tout séjour en maternité) est demandé; les anticorps protecteurs pour le nouveau-né sont sécrétés dans les huit jours suivant le premier jour de l'éruption maternelle. En revanche, si la mère présente des contractions utérines et que son col se modifie, il faut l'hospitaliser dans une chambre d'isolement, la mettre sous traitement tocolytique et sous aciclovir IV (15 mg/kg/8 h pendant huit à dix jours) en attendant la sécrétion d'anticorps spécifiques protecteurs.

L'herpès génital

Le dépistage sérologique de l'infection au HSV-2 ou HSV-1 n'est pas recommandé en cours de grossesse devant l'extrême rareté de l'herpès néonatal et ceci malgré sa gravité.

L'interrogatoire minutieux en début de grossesse, essentiel, vise à repérer les couples ayant présenté une primo-infection herpétique dans le passé, qui présentent des récurrences herpétiques ou une histoire ancienne d'herpès génital. Dans ces cas un prélèvement vaginal en début de travail, des prélèvements chez le nouveau-né au jour 2 ou 3, ainsi qu'une surveillance clinique du nouveau-né pendant les premiers jours de vie permettent de prévenir les atteintes prénatales lors de récurrences maternelles asymptomatiques.

Lors d'une primo-infection survenant six semaines avant le terme théorique, un traitement par valaciclovir 500 (deux comprimés par jour pendant dix jours puis un comprimé par jour jusqu'à l'accouchement) permet de prévenir l'atteinte du nouveau-né et éviter une césarienne préventive. Lors d'une récurrence qui survient aux alentours du terme, un traitement par valaciclovir 500 (deux

comprimés par jour pendant cinq jours) permet également d'éviter l'atteinte du nouveau-né et une césarienne. Dans tous les cas, un prélèvement vaginal en début de travail, un prélèvement du nouveau-né à au jour 2 ou 3 ainsi qu'une surveillance clinique du nouveau-né seront effectués. Si le traitement antiviral ne peut être administré comme ci-dessus, une césarienne préventive est recommandée.

Dans les cas d'herpès génital récidivants pendant la grossesse (le plus souvent chez l'immunodéprimée), un traitement par valaciclovir 500 à raison d'un comprimé par jour peut être administré au cours du dernier mois pour réduire le risque d'une récurrence dans la semaine précédant l'accouchement.

L'hépatite virale B

Il existe une vaccination contre l'HVB, qui devrait être généralisée chez l'enfant et l'adulte jeune avant les rapports sexuels puisqu'il s'agit avant tout d'une IST. Malheureusement, c'est loin d'être le cas actuellement. Une recherche de l'antigène HBs est obligatoire en début de grossesse et doit être renouvelée à 28 SA en cas de facteurs de risque connus.

Lorsqu'une HVB est connue ou diagnostiquée en cours de grossesse, il faut effectuer une virurie, un bilan hépatique, un bilan d'hémostase, une sérologie de l'entourage (partenaire et éventuels enfants : les séronégatifs seront vaccinés), prévenir le bloc obstétrical et l'équipe pédiatrique afin d'organiser la sérovaccination préventive du nouveau-né (voir chapitre 107). Si la virémie est élevée, la mère doit être mise sous ténofovir qui est un antirétroviral efficace contre le virus de l'HVB. Le mieux, si la patiente n'est pas suivie, est de la montrer à un gastro-hépato-entérologue qui lui prescrira ce traitement puis qui la suivra après la grossesse. Ce traitement permet, en général, d'obtenir une virémie négative.

L'infection au parvovirus B19

Il n'existe ni vaccination ni dépistage systématique de l'infection au parvovirus B19. Ce sont, le plus souvent, les contrôles échographiques systématiques de la grossesse qui mettent en évidence l'anasarque fœtale.

Deux attitudes sont alors possibles : l'attitude passive qui consiste simplement à surveiller la vitalité fœtale, et l'attitude active qui consiste à effectuer sans tarder des transfusions fœtales in utero. Cette seconde attitude semble préférable avec une mortalité fœtale inférieure (25 % contre 50 % environ). Il s'agit d'une urgence obstétricale. La surveillance de la vitalité fœtale et de la régression de l'anasarque se fait grâce à une échographie bihebdomadaire.

L'infection au VIH

Le dépistage sérologique systématique de l'infection au VIH est recommandé chez toute femme enceinte et son partenaire en début de grossesse. Il doit être renouvelé à 28 SA en cas de facteurs de risque identifiés. Environ 30 % des femmes suivies pour cette infection sont diagnostiquées en début de grossesse (essentiellement des femmes migrantes d'origine sub-saharienne).

La prise en charge d'une mère infectée par le VIH a deux buts principaux : traiter l'infection maternelle si elle présente un déficit immunitaire (CD4 < 500/mm^3) et prévenir la TMF du VIH en obtenant une charge virale indétectable (< 20 copies/ml). Depuis une dizaine d'années, nous avons la possibilité d'utiliser pratiquement les mêmes trithérapies qu'en dehors de la grossesse : l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase et d'un inhibiteur de protéase est en général indiquée. Chez la femme enceinte, non traitée ou chez laquelle le traitement n'est pas optimal, il est recommandé de débuter le plus rapidement possible un traitement efficace.

Conclusion

Une connaissance rigoureuse des infections virales à TMF est indispensable pour une prise en charge adaptée de la mère, du fœtus et du nouveau-né. Chaque étape de cette prise en charge est importante pour ne pas réduire les chances d'avoir par la suite un enfant en bonne santé. Une approche multidisciplinaire qui associe les pédiatres, obstétriciens et infectiologues est importante. L'aide du CPDP est souvent requise pour répondre à des questions difficiles : quel est le pronostic de l'enfant à venir ? Faut-il effectuer une IMG ? Est-il nécessaire d'adresser un couple à un spécialiste particulier pour avis, etc. ? Enfin, il est essentiel de suivre les progrès des connaissances relatives aux maladies infectieuses à TMF car il s'agit d'un domaine qui évolue sans cesse.

Pour en savoir plus

Andre FF, Zuckerman AJ. Review : protective efficacy of hepatitis B virus vaccines in neonates. J Med Virol 1994 ; 44 : 144–51.

Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. Fetal Diagn Ther 2013 ; 33 : 203–14.

Blanche S, Rouzioux C, Guilhard-Moscato ML, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1989 ; 320 : 1643–8.

Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HVB infection. World J Gastroenterol 2013 ; 19 : 9377–82.

Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, et al. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. Fetal Diagn Ther 2011 ; 30 : 41–7.

Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. Clin Obstet Gynecol 2012 ; 55 : 938–44.

Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blazquez D, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. J Clin Virol 2012 ; 55 : 72–4.

Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. Lancet 1994 ; 343 : 1548–51.

Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps. In : Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th. New York : WB Saunders Company ; 1995. p. 565–617.

Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 260–5.

Rapport Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Paris : La Documentation Française ; 2013. p. 297–360.

Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth : a long term follow-up study. J Pediatr 1998 ; 133 : 374–7.

Whitley RJ, Arvin AM. Herpes simplex virus infections. In : Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th. New York : WB Saunders Company ; 1995. p. 354–76.

Chapitre 21

Diagnostic et traitement in utero des anémies fœtales

E. Maisonneuve, B. Carbonne

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

L'anémie est l'une des rares pathologies fœtales curables in utero. Les causes sont multiples, mais les plus fréquentes des anémies curables restent les allo-immunisations, au premier rang desquelles l'immunisation anti-Rh-D, suivie des autres incompatibilités à risque fœtal (Kell et petit c notamment). Viennent ensuite les infections materno-fœtales par le parvovirus B19 et, beaucoup plus rares, les hémorragies fœto-maternelles (HFM) chroniques. Les causes exceptionnelles telles que l'alpha-thalassémie homozygote, celles liées aux grossesses multiples monochoriales et les causes non curables ne seront pas abordées ici.

La transfusion fœtale intravasculaire a complètement transformé le pronostic de cette pathologie, en évitant de nombreux décès in utero ainsi que les conséquences de la grande prématurité. Au-delà de 32–34 SA, l'extraction prématurée en vue d'une transfusion postnatale peut paraître logique mais expose le nouveau-né prématuré et anémique à des difficultés d'adaptation extra-utérine plus sévères qu'en l'absence d'anémie.

Le risque de complications graves, voire létales, liées à la réalisation du geste transfusionnel invasif, reste cependant non négligeable, en particulier dans les anémies fœtales de survenue très précoce, qui nécessitent de répéter le geste transfusionnel jusqu'à cinq ou six fois au cours d'une même grossesse.

Étiologie de l'anémie fœtale

L'allo-immunisation érythrocytaire

L'allo-immunisation anti-Rh-D (RH1) est devenue rare depuis la généralisation de la prévention par immunoglobulines anti-D au cours des années 1970. Elle reste pourtant de très loin la première cause d'anémie fœtale. Les autres immunisations pouvant être fréquemment à l'origine d'une anémie fœtale sont, par ordre de fréquence décroissante, l'immunisation anti-Kell (K1) et l'immunisation anti-c (RH4). Enfin, de très nombreuses autres immunisations peuvent provoquer des anémies fœtales mais de manière beaucoup plus rare (plus d'une centaine d'anticorps décrits : M, Duffy, Kidd…).

La prise en charge des grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire connue a pour but de détecter précocement l'apparition d'une anémie fœtale, afin d'intervenir avant la constitution d'une anasarque qui est associée à un pronostic moins favorable.

Dans les immunisations anti-D, la prise en charge est facilitée par la réalisation, dès le premier trimestre, d'un génotypage Rh-D fœtal non-invasif sur sang maternel. La surveillance ne s'impose que lorsque le groupe Rh-D fœtal est positif. Elle peut être interrompue lorsque le génotype fœtal est négatif, confirmé sur un deuxième prélèvement.

Le risque d'anémie fœtale peut pratiquement être considéré comme nul lorsque le dosage pondéral de l'anticorps reste inférieur à 1 mcg/mL. Certains anticorps, comme les anti-Kell, ne peuvent pas être dosés et l'évaluation du risque ne repose alors que sur le titrage pour lequel de grandes variations peuvent exister d'une technique à l'autre, mais également avec une même technique au sein d'un même laboratoire. On considère qu'un titre ≥ 1/16e est à risque d'anémie fœtale.

La surveillance fœtale en cas d'allo-immunisation maternelle peut être résumée selon le schéma représenté sur la figure 21.1.

L'infection par le parvovirus B19

L'infection materno-fœtale survient de manière saisonnière. Le virus peut être transmis au fœtus par voie transplacentaire et provoque une atteinte centrale de l'érythropoïèse fœtale et donc une anémie qui peut être profonde, responsable d'une anasarque. L'évolution spontanée se fait vers la guérison et la reprise de l'érythropoïèse lorsque la sévérité de l'anémie n'a pas été responsable d'une mort fœtale in utero. La plupart des anémies fœtales liées à cette infection sont découvertes de manière fortuite, à l'occasion d'une échographie systématique devant la constatation d'une anasarque fœto-placentaire. De manière beaucoup plus exceptionnelle, l'infection parvovirale est évoquée devant un syndrome fébrile maternel éventuellement accompagné d'une éruption maculaire généralisée, ou devant une notion de contage.

Le pronostic fœtal est généralement considéré comme favorable après disparition de l'anasarque, qu'elle soit spontanée ou après transfusion in utero. Néanmoins, des cas d'anomalie de développement neurologique des enfants atteints d'infection parvovirale au cours de la grossesse incitent actuellement à réaliser une IRM cérébrale fœtale vers 32 SA.

L'anémie fœtale par hémorragie fœto-maternelle chronique

Cette situation est beaucoup plus exceptionnelle que celles précédemment décrites puisque moins de dix cas d'anémie fœtale par HFM traitées par des transfusions fœtales in utero itératives ont été publiés.

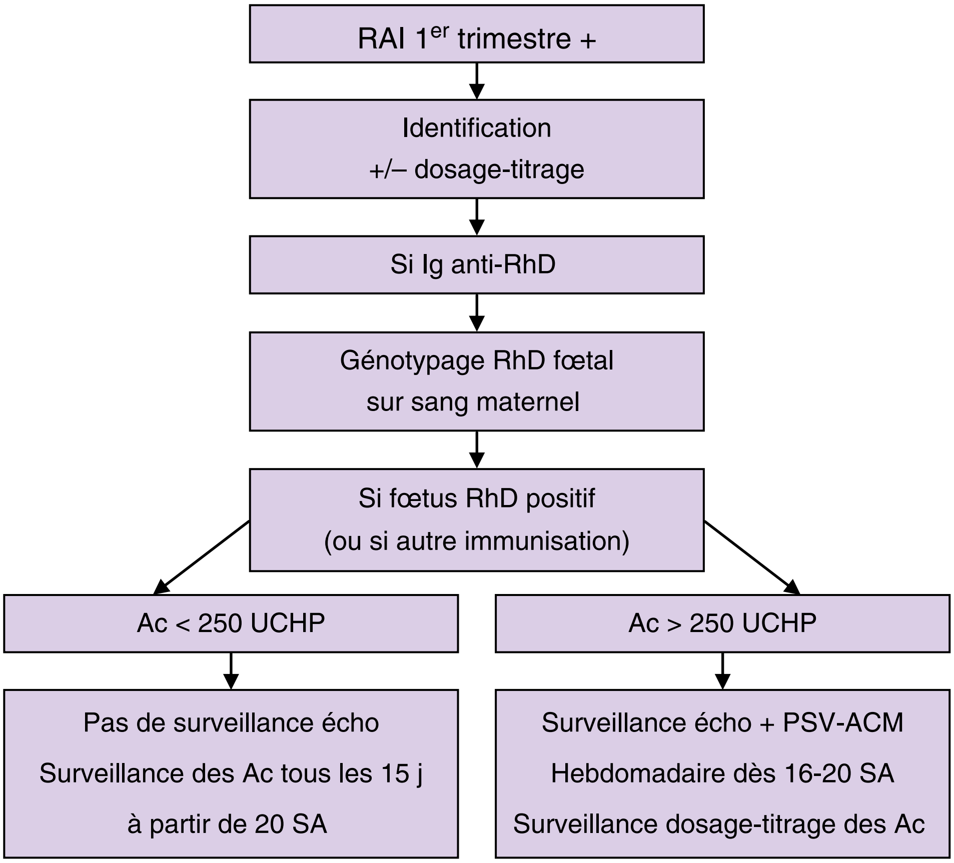


Figure 21.1

Schéma de prise en charge d'une patiente ayant une allo-immunisation anti-D.

L'HFM peut être favorisée par un traumatisme, un geste invasif fœtal ou encore une pathologie placentaire telle qu'un choriocarcinome. Cependant, elle survient le plus souvent sans facteur de risque identifiable au moment du diagnostic. Le diagnostic peut être évoqué devant une diminution des mouvements fœtaux perçus par la patiente ou encore devant une anasarque fœtale de découverte fortuite à l'occasion d'une échographie systématique.

Le diagnostic repose sur la positivité du test de Kleihauer qui permet d'identifier la présence d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Le volume de sang fœtal en millilitres peut être estimé très approximativement comme le nombre d'hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles divisé par deux.

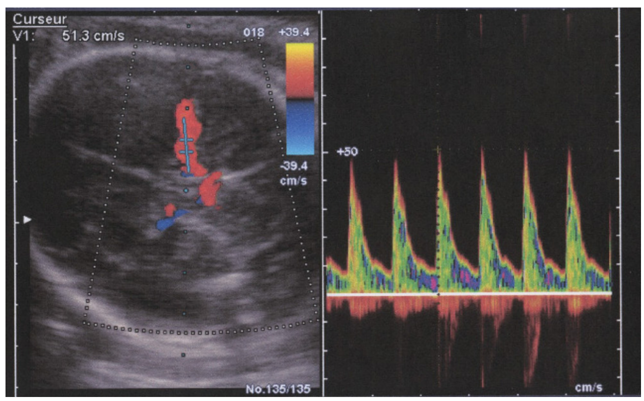


Figure 21.2

Mode de mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM).

Axe de tir Doppler bien dans l'axe du vaisseau, mesure dans le tiers proximal/tiers moyen de l'artère, absence d'utilisation de la molette de correction d'angle, pas de pression sur la tête fœtale.

Le diagnostic de l'anémie fœtale

Le diagnostic de l'anémie fœtale, quelle qu'en soit la cause, a été révolutionné par la mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM, figure 21.2). Dans le contexte d'une allo-immunisation érythrocytaire à risque d'anémie fœtale, cette mesure doit être réalisée systématiquement de manière hebdomadaire. Beaucoup moins courante, la découverte fortuite d'une anasarque fœtale

doit conduire d'emblée à une mesure de PSV-ACM. Enfin, une diminution des mouvements fœtaux, un traumatisme abdominal ou encore une notion de contage viral peuvent conduire, de manière plus exceptionnelle, à la découverte d'une anémie fœtale.

Les autres signes d'anémie fœtale reposent sur les signes échographiques d'anasarque fœtale : épanchement péricardique, péritonéal ou pleural, œdème sous-cutané, excès de liquide amniotique, épaississement du placenta. L'existence d'une anasarque franche est le signe d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. C'est clairement un signe de gravité de l'anémie, qui expose à un risque de mortalité périnatale plus élevé. La mesure du PSV-ACM, réalisée de manière hebdomadaire en cas de situation à risque, permet d'identifier de manière fiable l'anémie, bien avant la constitution d'une anasarque. Dans les situations à haut risque, les anomalies caractéristiques du RCF, comme le tracé sinusoïdal, sont tardives et peu sensibles.

Le traitement de l'anémie fœtale

Les transfusions in utero (TIU)

Les premières transfusions fœtales ont été réalisées par voie intra péritonéale, avant l'avènement de l'échographie, sous repérage radiologique du fœtus. Les premières transfusions fœtales intravasculaires ont été réalisées sous fœtoscopie à la fin des années 1970, puis sous guidage échographique dans les années 1980. Cette simplification de l'abord sanguin fœtal et de la transfusion vasculaire in utero a permis de révolutionner le pronostic des fœtus anémiques. La TIU est réalisée en salle d'échographie interventionnelle ou préférentiellement au bloc opératoire lorsque l'âge gestationnel permet d'envisager une extraction fœtale en cas de complication per-opératoire.

Le sang devra être soigneusement sélectionné afin d'assurer la compatibilité avec le sang maternel et fœtal. Il sera nécessairement O RhD-négatif et compatible avec le phénotype sanguin maternel (Kell, Jka…), afin d'éviter l'apparition de nouvelles immunisations qui rendraient délicate la sélection de culots pour les transfusions ultérieures. Le sang est testé pour le VIH, les hépatites virales, le CMV. Il est déleucocyté, déplasmatisé et irradié. Enfin, le culot est concentré pour obtenir un hématocrite de plus de 70 % afin de limiter au minimum le volume à transfuser.

Le premier temps consiste en une ponction de sang fœtal et la mesure du taux d'hémoglobine fœtale par un analyseur extemporané type Hemocue®. Les quantités de sang à transfuser sont estimées à l'aide d'abaques qui prennent en compte le poids fœtal estimé, le taux d'hémoglobine initial, le taux d'hémoglobine cible et l'hématocrite du culot globulaire. La TIU simple, plus rapide que l'exsanguino-transfusion in utero et donnant des résultats équivalents, est aujourd'hui la règle.

Les risques liés à la TIU

La TIU reste un geste invasif non dénué de risques, même s'il est parfois difficile de distinguer les complications liées à l'acte transfusionnel de celles liées à la gravité de la pathologie sous-jacente, notamment en cas d'anasarque.

Le taux de morbidité sévère et de pertes fœtales est de l'ordre de trois pour cent par procédure. Dans l'éventualité de complications survenant au cours ou au décours de l'intervention, les mesures préventives des complications de la prématurité doivent être mises en œuvre : cure de corticoïdes, réalisation du geste dans un centre de type 3 avant 32 SA et réalisation du geste au bloc opératoire afin de permettre une césarienne en urgence le cas échéant.

Au-delà de 32–34 SA, le rapport bénéfices/risques d'une transfusion in utero par rapport à une extraction fœtale doit être évalué. L'existence d'une anasarque doit faire surseoir à une extraction immédiate qui rendrait la réanimation néonatale extrêmement difficile et à risque de morbi-mortalité. Il semble préférable de réaliser une TIU, qui permet la régression de l'anasarque avant la naissance (ce qui peut prendre deux à trois semaines).

Le pronostic à long terme de l'anémie fœtale

Les séries prospectives de suivi des enfants nés après TIU rapportent un développement cérébral normal dans 90 à 98 % des cas, ce qui signifie qu'un développement anormal peut être retrouvé chez un enfant sur dix dans les publications les plus défavorables. La présence d'une anasarque lors du diagnostic d'anémie est un facteur de risque indépendant de séquelles neurologiques à long terme.

Quelques rares cas de lésions cérébrales fœtales, probablement anoxiques ont été rapportés. Dans les cas que nous avons observés, il existait à chaque fois une situation d'anémie profonde avec anasarque, associée à un retard de prise en charge. Malgré une prise en charge par TIU efficace, avec régression complète des signes d'anasarque, nous avons vu apparaître des dilatations ventriculaires sévères, avec parfois des signes de leucomalacie périventriculaire secondaire.

Conclusion

La transfusion fœtale in utero est l'une des rares thérapeutiques fœtales efficaces, permettant la survie sans séquelles d'enfants dont le pronostic spontané aurait été défavorable. La gravité de la pathologie sous-jacente et le risque de complications iatrogènes doivent néanmoins être pris en compte et incitent à une identification et à une prise en charge les plus précoces possibles.

Pour en savoir plus

Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, et al. Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation : State-of-the art. Gynecol Obstet Fertil 2010 ; 38 : 205–13.

Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E, et al. Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des allo-immunisations sévères. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37 : 163–9.

Carbonne B, Nguyen A, Cynober E, Castaigne V, Cortey A, Brossard Y. Prenatal diagnosis of anoxic cerebral lesions caused by profound fetal anemia secondary to maternal red blood cell alloimmunization. Obstet Gynecol 2008 ; 112 : 442–4.

Friszer S, Cortey A, Pierre F, Carbonne B. Using middle cerebral artery peak systolic velocity to time in utero transfusions in fetomaternal hemorrhage. Obstet Gynecol 2010 ; 115 : 1036–8.

Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn : the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol 2012 ; 206 : 141. e1-e8.

Lo YM, Hejelm NM, Fidier C, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analyses of maternal plasma. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1734–8.

Macé G, Sauvan M, Castaigne V, et al. Clinical presentation and outcome of 20 fetuses with parvovirus B19 infection complicated by severe anemia and/or fetal hydrops. Prenat Diagn 2014 ; 34 : 1023–30.

Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000 ; 342 : 9–14.

Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. Mol Diagn 2004 ; 8 : 23–31.

Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 668–73.

Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 171–7.

Chapitre 22

Pathologies malformatives : démarche diagnostique, traitement anténatal, évaluation pronostique, orientation anténatale

M. Groussolles, C. Assouline

PLAN DU CHAPITRE

La démarche diagnostique

Il est aujourd'hui possible de réaliser un diagnostic précoce de pathologie malformative fœtale avant l'apparition de signes échographiques, essentiellement dans le cadre d'une maladie génétique identifiée dans la famille, et accessible à un diagnostic prénatal (DPN). Après un conseil génétique, les patientes peuvent décider de réaliser un prélèvement de villosités choriales au premier trimestre (9–14 SA) afin de savoir si le fœtus est porteur de l'anomalie ou non : citons la microdélétion 22q11, qui peut être transmise sur le mode dominant par l'un des parents, et dont le signe d'appel échographique est le plus souvent une cardiopathie conotroncale. Les autres pathologies génétiques habituellement recherchées précocement n'entrent pas dans le cadre des pathologies malformatives (mucoviscidose, syndrome de l'X fragile…). Dans un avenir proche, ces maladies seront, peut-être, diagnostiquées par un simple prélèvement de sang maternel.

La majorité des pathologies malformatives sont repérées lors des échographies de dépistage. En France, trois échographies de dépistage sont recommandées pour le suivi d'une grossesse singleton. L'échographie du premier trimestre doit être réalisée entre 12 et 14 SA (embryon dont la longueur crânio-caudale (LCC) est comprise entre 45 et 84 mm). Cette échographie est devenue une échographie morphologique du fœtus.

Parmi les anomalies dépistables dès le premier trimestre :

- pôle céphalique : exencéphalie, anencéphalie, holoprosencéphalies, anomalies des orbites et de la face (fentes);
- les cardiopathies : canal atrioventriculaire, anomalies du nombre des cavités, transposition des gros vaisseaux, anomalies de position (dextrocardie, situs inversus);
- les anomalies de fermeture du tube neural, anomalies de courbures rachidiennes;
- les anomalies de la paroi abdominale : omphalocèle, laparoschisis, cœlosomies;
- les anomalies des voies urinaires : mégavessie, agénésie rénale;
- les hernies de coupole diaphragmatique;
- les anomalies des membres et les chondrodysplasies létales.

La deuxième échographie sera réalisée entre 20 et 22 SA et celle du troisième trimestre à 30–32 SA.

Lors des échographies de dépistage, il est nécessaire de réaliser un certain nombre de coupes recommandées par le CFEF (Collège Français d'Échographie Fœtale).

Lorsqu'une anomalie échographique est mise en évidence lors du dépistage, une étude morphologique complète du fœtus et des annexes (placenta, cordon, liquide) est indispensable, afin de définir le caractère isolé ou associé de l'anomalie, qui modifiera le diagnostic et le pronostic. Ce bilan morphologique sera réalisé par un échographiste référent, lors d'une échographie diagnostique. Il pourra, si nécessaire, être complété par une échographie tridimensionnelle, une IRM ou un scanner hélicoïdal du fœtus.

Une fois la ou les anomalies morphologiques identifiées, le bilan se poursuit afin de savoir si ces anomalies rentrent dans le cadre de pathologies connues, de syndromes. Le plus souvent un prélèvement invasif de la grossesse sera proposé afin de réaliser des analyses génétiques (caryotype, FISH, CGH array) ou des bilans biochimiques (β2 microglobuline sanguine ou urinaire, enzymes digestives, bilan hépatique fœtal…), hormonaux (estrogènes, progestérone, TSH…), viro-parasitologiques (cytomégalovirus, toxoplasmose).

En fonction de l'étiologie de la malformation ou de son pronostic, plusieurs chemins sont possibles :

- surveillance simple de la grossesse;
- traitement anténatal (quand il existe);
- traitement postnatal immédiat ou différé;
- interruption médicale de grossesse (demandée par la patiente et discutée en Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal CPDPN);
- accompagnement et soins palliatifs en néonatologie.

Le traitement anténatal

Les gestes échoguidés

Ils sont réalisés dans des conditions d'asepsie strictes :

- **amniodrainage**, pour retarder l'accouchement en cas d'hydramnios et de menace d'accouchement prématuré : dans le cas d'atrésie de l'œsophage, des pathologies malformatives digestives en général, des pathologies avec troubles de la déglutition (syndrome de Pierre Robin…). Ce geste est réalisé par ponction évacuatrice du liquide amniotique, et permet de retirer parfois plusieurs litres, ce qui diminue la distension et les contractions utérines;
- **instillation médicamenteuse dans le liquide amniotique** : administration de L-thyroxine en cas de goitre thyroïdien fœtal par hypothyroïdie (liée au passage transplacentaire des anticorps maternels);
- **transfusion in utero** (TIU) en cas d'anémie : rarement liée à des pathologies malformatives (plutôt en cas d'alloimmunisations rhésus, d'hémopathies, de grossesses gémellaires compliquées);

- **ponction de kystes ou d'épanchement des séreuses** : ponction de kyste ovarien, d'ascite, d'épanchements pleuraux;
- **drains de dérivation amniotiques** : drain vesico-amniotique en cas de mégavessie, drain réno-amniotique en cas de kyste rénal compressif, drain thoraco-amniotique en cas d'hydrothorax sur maladie adénomatoïde kystique pulmonaire (MAKP) ou de chylothorax;
- **coagulation de cordon à la pince bipolaire** : dans les grossesses monochoriales compliquées (*twin reverse arterial perfusion* (TRAP), syndrome transfuseur-transfusé (STT) (voir chapitre 18), malformation d'un fœtus, retard de croissance intra-utérin (RCIU) sélectif;
- à l'essai : dilatation valvulaire cardiaque percutanée (dilatation de la valve aortique); coagulation des pédicules vasculaires en cas de séquestration pulmonaire compressive.

La fœtoscopie

Elle consiste à introduire, par une incision abdominale de trois millimètres, une caméra (fœtoscope) dans la cavité amniotique afin d'aborder directement le placenta ou le fœtus. Le fœtoscope est équipé d'un canal opérateur qui permet l'introduction d'une fibre laser ou d'instruments. Cette technique permet la réalisation de :

- **l'occlusion trachéale** par pose de « plug » dans les hernies de coupoles diaphragmatiques;
- **la coagulation laser des anastomoses,** pour les grossesses multiples monochoriales, à la surface placentaire en cas de STT, de *twin anemia polycythemia syndrome* (TAPS) (voir chapitre 18);
- **la coagulation de cordon :** en cas de masse acarde (TRAP) ou d'anomalie morphologique chez un des jumeaux, de RCIU sélectif;
- à l'étude : chirurgie du spina bifida et des uropathies précoces (mégavessie dans le cas de valves de l'urètre postérieur).

La chirurgie à ciel ouvert

Elle nécessite une large incision de l'utérus, puis une procédure chirurgicale classique, et comprend des risques importants à la fois maternels et fœtaux, ce qui limite sa pratique :

- chirurgie du spina bifida.

Dans l'avenir

À court et moyen terme sont envisagés :

- **les thérapies cellulaires** : traitement d'hémopathies, de pathologies du système immunitaire par injection intracordonale;
- **les agents médicamenteux** : facteurs angiogéniques… par administration maternelle ou intra-cordonale.

L'évaluation pronostique

Le pronostic lié à la malformation

Le pronostic peut être établi dès le diagnostic, et être péjoratif d'emblée : par exemple l'exencéphalie ou l'anencéphalie, l'holoprosencéphalie lobaire sont des malformations sévères, et les couples en sont informés d'emblée. Aucun traitement n'étant possible, la décision d'interruption médicale de grossesse (IMG) est une demande fréquente des couples, acceptée par le CPDPN puisqu'il s'agit, selon les termes de la loi, d'une « pathologie sévère et incurable au moment du diagnostic ».

Le pronostic peut être également excellent d'emblée, dans certaines malformations mineures comme les pyélectasies par exemple.

Le pronostic lié à l'évolution au cours de la grossesse

Le pronostic est fonction de l'évolution anténatale de la malformation et du diagnostic d'éventuelles anomalies associées : dans la hernie de coupole diaphragmatique par exemple, le premier critère de gravité sera connu après le résultat du caryotype par amniocentèse; la surveillance ultérieure au cours de la grossesse est fondée sur des critères échographiques (position de l'estomac, mesure du ratio poumon sur périmètre crânien), le résultat de l'IRM pulmonaire… Ces résultats permettront d'évaluer les chances de survie, mais seront plus tardifs dans la grossesse. Dans la MAKP, l'évolution anténatale peut être très variable, allant de la stabilité, vers la régression ou vers l'aggravation, jusqu'à apparition d'une anasarque, voire d'un décès (voir chapitre 38).

Ce pronostic peut être modifié par un traitement anténatal, comme le drainage, la pose de drain, la mise en place d'un plug.

Dans certaines situations, l'évaluation pronostique restera incertaine

Le pronostic lié à l'adaptation postnatale

Le pronostic est fonction de l'évolution postnatale : dans de nombreuses cardiopathies complexes, il est difficile de

prévoir l'adaptation cardiaque après la mise en route de la circulation postnatale.

Le pronostic lié à l'étiologie de la malformation

En anténatal, il est difficile d'évaluer toutes les anomalies et malformations, notamment les dysmorphies faciales. De nombreux syndromes peuvent ainsi passer inaperçus et ne se révéler que plus tard, parfois même après plusieurs années de vie : les cardiopathies rentrent dans le cadre de nombreux syndromes, un hypospadias qui semblait isolé en anténatal peut s'accompagner d'anomalies des oreilles, d'un colobome, d'une atrésie des choanes faisant suspecter une association CHARGE après la naissance…

L'orientation anténatale

Le choix de la maternité de naissance, en dehors des critères obstétricaux, dépendra du type de malformation, de son évolution, du pronostic établi en anténatal et de la nécessité ou non d'une prise en charge néonatale et/ou spécialisée immédiate. Dans tous les cas, la décision d'orientation de la patiente enceinte doit être prise en accord avec les équipes obstétricales et pédiatriques concernées, en transmettant tous les éléments du dossier et de la surveillance anténatale, et en évoquant les risques et les conduites à adapter dans chaque cas.

Les couples qui souhaitent un accompagnement par des soins palliatifs à la naissance devront être orientés vers des maternités pouvant répondre à cette demande, quel que soit leur type.

La naissance en maternité de type 3

Certaines indications sont évidentes, nécessitant une réanimation en salle de naissance et une prise en charge dans un service de réanimation néonatale qui devra le plus souvent être localisé sur le même site qu'un service de chirurgie et/ou de spécialités pédiatriques (comme la cardiologie) : la hernie de coupole diaphragmatique, la transposition des gros vaisseaux, le syndrome de Pierre Robin…

Dans certaines pathologies, c'est la nécessité d'une intervention chirurgicale précoce qui justifie la naissance en type 3 : le laparoschisis, l'omphalocèle, la suspicion d'atrésie de l'œsophage…

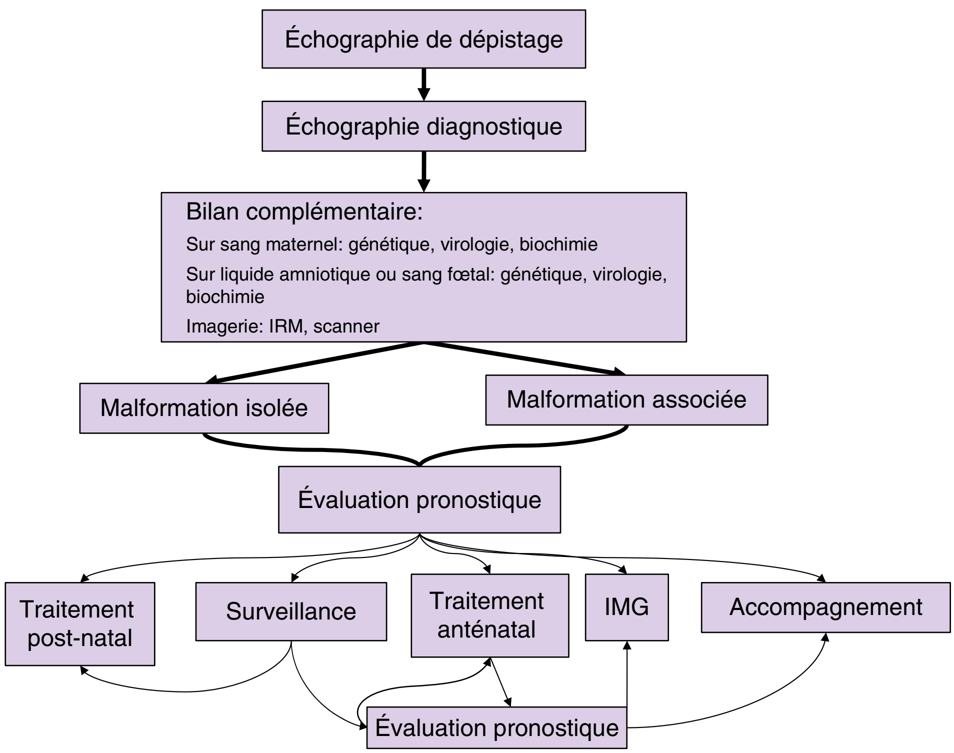


Figure 22.1
Synthèse de la prise en charge des malformations fœtales.

La naissance en maternité de type 2

Toutes les malformations ne présentant pas a priori de risque néonatal immédiat peuvent être prises en charge dans une maternité de type 2, le plus souvent en fonction des possibilités locales : par exemple en cas de tétralogie de Fallot régulière, s'il existe une possibilité d'échocardiographie dans les premiers jours de vie, le nouveau-né ne nécessitera pas de soins particuliers et pourra naître dans une maternité non adossée à une réanimation néonatale ; une MAKP de petit volume, stable ou avec régression débutant en anténatal pourra naître dans une maternité de type 2…

La naissance en maternité de type 1

Les malformations qui ne nécessitent pas de prise en charge immédiate pourront être orientées vers ce type de maternité : pyélectasies modérées, dilatations ventriculaires cérébrales modérées non évolutives…

Conclusion

Le domaine de la médecine anténatale évolue rapidement. De nombreuses malformations sont détectées de plus en plus tôt, permettant une meilleure évaluation pronostique, des traitements anténatals et la prévision plus précise et mieux adaptée de la prise en charge néonatale (figure 22.1). Quand la malformation ne nécessite pas une prise en charge immédiate de réanimation ou spécialisée à la naissance (en maternité de type 3) la naissance peut avoir lieu dans les maternités de proximité dont le niveau restera à définir au cas par cas après concertation avec l'équipe pédiatrique. L'implication des pédiatres en anténatal permet d'optimiser la prise en charge du nouveau-né et de ses parents.

Pour en savoir plus

État des lieux du diagnostic prénatal en France. Agence de la Biomédecine 2008 ; http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-etats-des-lieux-du-diagnostic-prenatal-en-france.pdf.

Evans M. Prenatal diagnosis. New York : McGraw-Hill ; 2006.

Le diagnostic prénatal en pratique. Philippe Descamps. Paris : Masson ; 2011.

Chapitre 23

Physiologie de l'adaptation cardiorespiratoire à la naissance

L. Storme, F. Flamein, S. Mur, L. Pognon, T. Rakza

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Pendant la vie fœtale, le débit sanguin pulmonaire représente moins de 10 % du débit cardiaque droit et gauche combiné. Des modifications brutales des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) sont nécessaires à l'adaptation à la vie extra-utérine. Les mécanismes de la transition de la circulation pulmonaire à la naissance ne sont qu'imparfaitement compris, bien que le rôle fondamental de l'augmentation des pressions partielles en oxygène, de la ventilation, et la synthèse de médiateurs vasoactifs ait été largement démontré. L'augmentation des pressions partielles en oxygène et la ventilation sont dépendantes de l'efficacité de l'échangeur pulmonaire. Le développement morphologique, la réabsorption du liquide pulmonaire, la synthèse et la sécrétion de surfactant sont les trois grands mécanismes nécessaires à la qualité des échanges alvéolo-capillaires à la naissance.

Enfin, les hormones de stress – glucocorticoïdes et catécholamines – jouent un rôle central dans l'adaptation cardiorespiratoire fœtale et la mise en place de la circulation transitionnelle.

L'adaptation circulatoire à la naissance

Les modifications de la circulation fœtale : la circulation transitionnelle

À la naissance, les résistances vasculaires pulmonaires chutent rapidement avec pour conséquence immédiate une augmentation par huit ou dix du débit sanguin pulmonaire. Après la décroissance rapide et précoce des RVP, la décroissance devient plus lente et régulière jusqu'aux chiffres adultes atteints en deux à six semaines. La chute rapide des RVP après la naissance est la conséquence directe d'une vasodilatation, d'un recrutement, et d'une distension vasculaire. Sous l'effet combiné de la chute des RVP et du clampage du cordon ombilical, les résistances systémiques s'élèvent et la pression aortique devient supérieure à la pression pulmonaire. Le shunt droit-gauche à travers le canal artériel s'inverse avec la chute des RVP, ce qui augmente le débit sanguin pulmonaire durant les premières heures de vie. La PaO_2 augmente de 20 à 50 mmHg en quelques minutes. L'élévation du débit sanguin pulmonaire augmente le retour veineux dans l'oreillette gauche (figure 23.1). La pression auriculaire gauche s'élève et devient supérieure à la pression auriculaire droite, ce qui entraîne la fermeture du *foramen ovale*. L'inversion du shunt droit-gauche et l'élévation de la PaO_2 vont contribuer à la fermeture progressive du canal artériel.

Les mécanismes physiologiques

- **Rôle de la ventilation alvéolaire :** de multiples mécanismes contribuent à cette adaptation à la vie extra-utérine :

1. la genèse d'une interface air-liquide et la distension rythmique du poumon ;
2. l'augmentation de la PaO_2 artérielle pulmonaire et de la pression partielle alvéolaire en oxygène ;
3. la production de médiateurs vasodilatateurs. L'irruption d'air dans les saccules terminales réduit les pressions interstitielles périvasculaires, conduisant à une dilatation ou une distension des vaisseaux. Cet effet existe sans nécessiter une augmentation de la PaO_2. L'addition d'oxygène au mélange gazeux accentue la chute des RVP. Par ailleurs, l'augmentation isolée de la PaO_2 sans ventilation pulmonaire réduit les RVP.

- **Rôle des hormones de stress :** les concentrations plasmatiques de catécholamines augmentent considérablement à la naissance. Elles participent à l'augmentation des résistances vasculaires systémiques et à l'adaptation du ventricule gauche à l'augmentation postnatale de la post-charge. La noradrénaline, par son effet vasodilatateur pulmonaire, contribue à accroître le débit pulmonaire. La noradrénaline active les récepteurs α et β-adrénergiques. Alors que l'activation des récepteurs α_1-adrénergiques induit une vasoconstriction, l'activation des récepteurs α_2-adrénergiques élève la production de NO, ce qui entraîne une vasodilatation. L'effet vasodilatateur pulmonaire de la noradrénaline est lié à l'activation de ces récepteurs α_2-adrénergiques endothéliaux. Les glucocorticoïdes accentuent les effets vasodilatateurs pulmonaires au cours de la période périnatale.

L'adaptation ventilatoire à la naissance

La réabsorption du liquide pulmonaire

Plusieurs mécanismes contribueront au remplacement du liquide pulmonaire par l'air permettant la mise en place de l'interface air-liquide dès les premiers instants de la vie extra-utérine. Il a été montré que la quantité de liquide pulmonaire diminuait physiologiquement d'environ 35 % en fin de grossesse. Les effets de la compression du thorax lors du

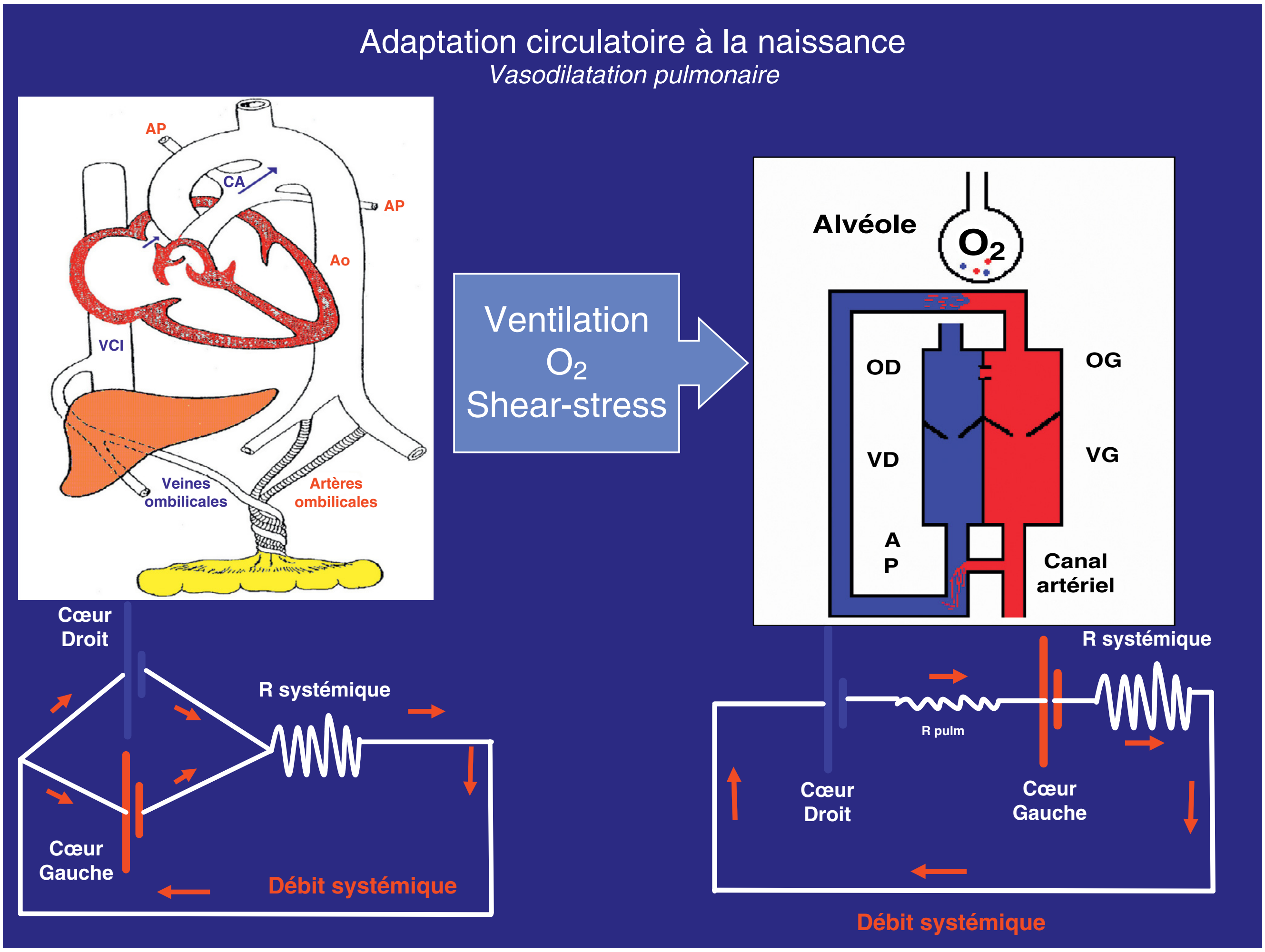


Figure 23.1
Adaptation cardiovasculaire à la naissance.

passage du fœtus dans les voies génitales sont négligeables. Le mécanisme majeur est lié à la réabsorption du liquide pulmonaire vers les espaces interstitiels pulmonaires suivie du passage de ce liquide dans la circulation sanguine, soit directement dans la circulation pulmonaire (environ 80 %), soit indirectement par passage dans les voies lymphatiques (environ 10 %) qui se jettent dans la circulation veineuse. La durée totale de la réabsorption du liquide pulmonaire est d'environ une à six heures. Pendant cette période post-natale, le liquide pulmonaire est collecté dans les tissus interstitiels à distance des zones d'échanges gazeux, essentiellement autour des voies aériennes et des gros vaisseaux pulmonaires, avant d'être résorbé progressivement par les capillaires pulmonaires et les lymphatiques.

La première étape de la réabsorption du liquide pulmonaire consiste en un déplacement du liquide pulmonaire localisé dans les voies aériennes vers les tissus interstitiels. Cette étape est probablement très rapide (quelques minutes) (figure 23.2, pannel A). Elle est liée à la fois à l'arrêt des pompes à chlore – qui produisent le liquide pulmonaire – et à la mise en route de pompes Na^+,K^+-ATPase au pôle basal des pneumocytes de type II. Les ions Na^+ pénètrent dans les cellules épithéliales par des canaux sodés situés au pôle apical de ces cellules. Ces pompes Na^+,K^+-ATPase associées aux canaux sodés permettent le transfert des ions Na^+ – et de l'eau – à travers l'épithélium alvéolaire. L'augmentation de la PaO_2 à la naissance est un facteur important de l'élévation du transfert transépithélial d'ions Na^+, liée à une augmentation du nombre des canaux Na^+ et à l'activation des pompes Na^+, K^+-ATPase. Par ailleurs, les pressions transpulmonaires négatives favorisent le transfert d'eau vers les espaces interstitiels dès les premières inspirations.

La deuxième étape est le transfert du liquide pulmonaire des tissus interstitiels vers le secteur vasculaire (figure 23.2, pannel B). La différence de pression oncotique entre les

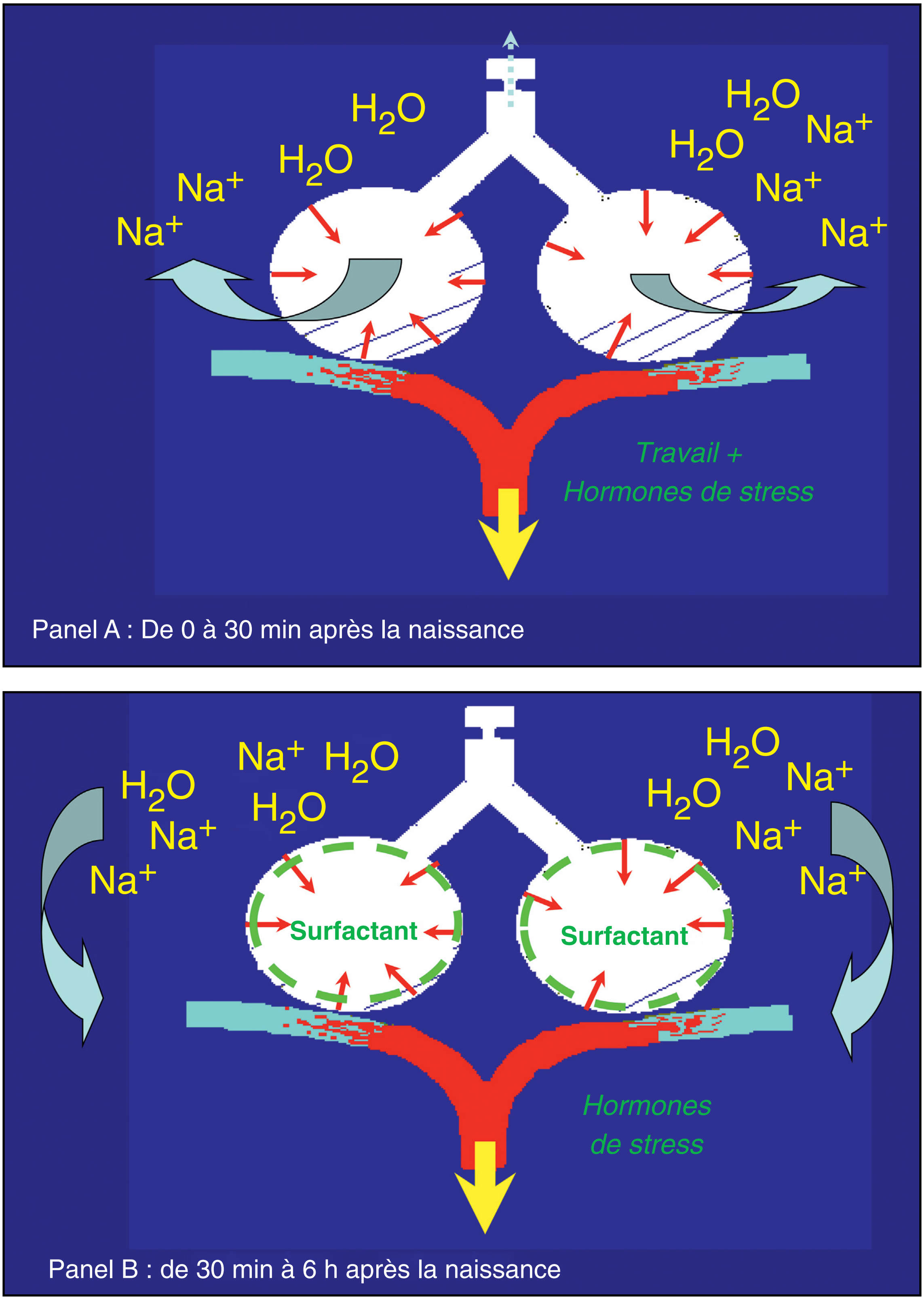


Figure 23.2

Adaptation ventilatoire à la naissance.
Pannel A : résorption du liquide pulmonaire de l'alvéole vers le tissu interstitiel
Pannel B : passage du liquide interstitiel vers le secteur vasculaire

deux secteurs participe à la résorption vasculaire du liquide interstitiel. Ce phénomène est favorisé par l'augmentation du débit pulmonaire à la naissance – donc de la surface d'échange transvasculaire – et la chute de la pression hydrostatique pulmonaire – chute de la pression artérielle pulmonaire.

Les hormones de stress ont un rôle essentiel. Ces phénomènes de réabsorption du liquide pulmonaire à la naissance impliquent, au moins en partie, la sécrétion massive de catécholamines et l'activation des récepteurs β-adrénergiques. Elle augmente l'activité des pompes Na^+, K^+-ATPase ainsi que le nombre de canaux sodés des cellules épithéliales. Sur modèle expérimental, il a été montré que la perfusion d'adrénaline pendant la vie fœtale réduisait le volume de liquide pulmonaire : à la naissance, les animaux perfusés par de l'adrénaline présentent une meilleure fonction pulmonaire que les animaux non perfusés. Les hormones glucocorticoïdes augmentent l'expression des canaux Na^+ ainsi que la réponse aux catécholamines pour lesquelles elles jouent un rôle d'hormones permissives.

La sécrétion de surfactant

Alors que la synthèse de surfactant s'élève avec l'âge gestationnel, une sécrétion massive de surfactant dans la lumière alvéolaire est observée dès les premiers mouvements ventilatoires à la naissance. Classiquement, la synthèse de surfactant est accrue par les hormones glucocorticoïdes et thyroïdiennes et les œstrogènes. L'activation des récepteurs β-adrénergiques par les catécholamines et la ventilation alvéolaire augmentent la sécrétion de surfactant.

Il faut noter que, à côté de son effet sur la stabilité alvéolaire par réduction de la tension superficielle à l'interface air-liquide, le surfactant élève l'activité des pompes Na^+, K^+-ATPase. Cet effet du surfactant contribue à promouvoir la réabsorption du liquide pulmonaire à la naissance.

Pour en savoir plus

Bland R. Loss of liquid from the lung lumen in labor : more than a simple squeeze. Am J Physiol 2001 ; 280 : L602–5.

Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Magnenant E, et al. Effects of antenatal glucocorticoids on pulmonary vascular reactivity in the ovine fetus. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 208–15.

Jaillard S, Houfflin-Debarge V, Riou Y, et al. Effects of catecholamines on the pulmonary circulation in the ovine fetus. Am J Physiol 2001 ; 281 : R607–14.

Magnenant E, Jaillard S, Deruelle P, et al. Role of the $alpha_2$-adrenoceptors on the pulmonary circulation in the ovine fetus. Pediatr Res 2003 ; 54 : 44–51.

Chapitre 24

Réanimation du nouveau-né en salle de naissance

F. Godde, K. Norbert, J. Patkai

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La préparation de la salle de naissance

Pour pouvoir faire face à un besoin imprévu de réanimation, il convient d'avoir une salle et du matériel prêts et vérifiés régulièrement. Le personnel doit être formé et entraîné. À tout moment, au moins une personne sur place doit être apte à débuter les gestes de réanimation. Une équipe plus expérimentée pouvant mener à bien l'ensemble de la réanimation doit être joignable et doit pouvoir se rendre sur le lieu de la réanimation le plus vite possible.

Il convient d'anticiper ces situations à risque de réanimation en sachant reconnaître les situations à haut risque de détresse vitale néonatale (tableau 24.1).

De tous les phénomènes qui contribuent à une bonne adaptation à la vie extra-utérine, le plus important est l'installation rapide d'une ventilation alvéolaire efficace. Dès la naissance, la fonction respiratoire doit donc être évaluée et il faut pouvoir agir sans retard en cas de défaillance : c'est le premier objectif de la réanimation en salle de naissance. Cela concerne environ dix pour cent des nouveau-nés (un pour cent des nouveau-nés nécessitent une réanimation intensive, alors qu'une assistance plus simple suffit pour les autres).

Deux causes dominent ces difficultés d'adaptation : l'asphyxie périnatale de l'enfant à terme ou proche du terme et la grande prématurité (terme inférieur à 32 semaines d'aménorrhée).

La qualité de la réanimation repose sur l'organisation matérielle et humaine de la salle de naissance, la parfaite connaissance de l'algorithme décisionnel, la maîtrise des gestes techniques, l'efficacité du travail en équipe (coordination, communication), tout ceci en respectant asepsie et normothermie.

La préparation de la salle de naissance

La salle de réanimation doit être à proximité du lieu de naissance, chauffée, en permanence à 24 °C, sans courant d'air. Pour une naissance prématurée, la salle doit être chauffée à 26 °C minimum. On doit y trouver un dispositif pour le lavage des mains, des casaques stériles, calots, masques, gants stériles pour l'habillage du personnel ainsi qu'un pèse-bébé.

La préparation du matériel (encadré 24.1)

La table de réanimation

Il s'agit d'une table radiante, dotée d'un éclairage de bonne qualité, d'un chronomètre en état de marche, d'un chauffage efficace (avec un système d'autorégulation avec sonde thermique cutanée). Elle doit être en préchauffage (37 °C).

ENCADRÉ 24.1 Tableau synthétique de vérification rapide de la salle de réanimation

- Personnel qualifié présent et en nombre suffisant
- Matériel pour l'habillage du personnel (masques, gants, casaques, calots)
- Table radiante préchauffée, chronomètre
- Scope avec oxymètre de pouls
- Stéthoscope
- Petit matériel (bonnet, clamp de Barr, compresses, antiseptique, ciseaux)
- Matériel d'aspiration avec aspiration préréglée et sondes de différents calibres
- Ballonnet auto-gonflable (BAVU) ou insufflateur manuel branchés sur l'arrivée des gaz
- Masques de ventilation de différentes tailles
- Matériel d'intubation (laryngoscope vérifié, lames d'intubation droites de taille différentes, sondes de différents calibres, pince de Magill)
- Matériel de pose d'un cathéter veineux ombilical et solutés de perfusion, cathéters courts
- Ampoule adrénaline (1 ml = 1 mg)

Tableau 24.1 Situations à haut risque de détresse vitale néonatale.

Causes maternelles	Causes fœtales	Causes per-natales
Rupture prolongée de la poche des eaux Chorioamniotite/infection Pré-éclampsie Incompatibilité rhésus Diabète non équilibré Maladie chronique maternelle avec retentissement fœtal Prise de toxiques	Prématurité Retard de croissance Anasarque Syndrome malformatif Grossesse multiple Post-maturité Oligo ou polyhydramnios	Liquide amniotique méconial Anomalies du rythme cardiaque fœtal Procidence du cordon Hématome rétro-placentaire Présentation anormale Hémorragie per-natale Anesthésie générale maternelle

On doit y ajouter un scope avec ses câbles de raccordement pour la fréquence cardiaque, l'oxymétrie de pouls et la pression artérielle (brassards de différentes tailles).

Sur cette table, on trouve aussi du petit matériel : un bonnet en jersey, des langes pour essuyer l'enfant, un sac de polyéthylène stérile pour y glisser l'enfant grand prématuré, une paire de ciseaux stériles pour section du cordon, un clamp de Barr, un flacon d'antiseptique, des compresses stériles et un stéthoscope pédiatrique.

Le système d'aspiration

Il doit être relié à une source de vide mural avec une dépression réglée entre – 100 et – 150 cm H_2O. Il convient de vérifier l'absence de fuite sur le système (nécessité de raccords adaptés entre les différents éléments du système d'aspiration) et la présence d'une aspiration efficace à l'extrémité de la ligne.

Si l'aspiration n'existe pas ou est trop faible, vérifier si la dépression est bien réglée, rechercher une fuite, vérifier si la ligne n'est pas comprimée à un endroit. Le bocal de recueil est à changer après chaque usage.

On doit disposer de sondes d'aspiration souples et stériles de plusieurs diamètres (6-8-10-12 Fr), facilement repérables, en plusieurs exemplaires chacune, adaptables à la source de vide.

Le matériel de ventilation

Il comprend les éléments suivants :

- la source de gaz : il est recommandé d'avoir un mélangeur air-oxygène, avec un débitmètre et une molette pour régler précisément la FiO_2. Sinon, on peut utiliser un mélangeur avec air et oxygène en Y, les valeurs des débits d'air et d'O_2 seront réglées pour obtenir le débit final à la FiO_2 voulue;
- le ballon auto-gonflable à valve unidirectionnelle (BAVU) : on choisit un ballon de 450–500 mL (ceux de 300 mL conviennent aux prématurés) avec réservoir et éventuellement une valve de PEP. Selon la marque du BAVU, on peut adapter un manomètre de pression. L'étanchéité du ballon est vérifiée en exerçant une pression sur le ballon, qui doit être ressentie sur la paume de la main qui obstrue la sortie patient du BAVU. La valve de surpression doit être fonctionnelle : une forte pression sur le ballon (supérieure au seuil de déclenchement de la valve, habituellement réglé à 40 cm H_2O) doit entraîner un échappement de gaz au niveau de la valve;
- l'insufflateur manuel à pression contrôlée avec pièce en T présente un manomètre de pression, un bouton permettant le réglage de la pression d'insufflation, une sortie patient où s'insère le tuyau reliant l'appareil à la pièce en T, une arrivée de gaz reliée à un débitmètre d'un mélangeur externe. On règle la PEP, la pression d'insufflation. Certains appareils ont un système permettant de régler le niveau de pression maximale qu'on ne peut dépasser (40 cm H_2O);
- les débits recommandés sont de 6 L/min pour un BAVU et entre huit et dix L/min pour un insufflateur à pression contrôlée avec pièce en T;
- les masques faciaux doivent être souples, de préférence en silicone, transparents et disponibles en plusieurs tailles (00; 0; 1; 2).

Le matériel d'intubation

Il doit comporter un laryngoscope en état de marche avec des lames droites de taille adaptée (00; 0; 1), des piles et des ampoules de rechange, des lames de rechange en cas d'utilisation de dispositifs à usage unique, une pince de Magill et des sondes d'intubation sans ballonnet de différentes tailles (2,5; 3; 3,5) avec ou sans canal latéral. Pour la fixation de la sonde, on utilisera un adhésif pour faire une « moustache ». Il peut être utile d'avoir des canules oropharyngées et/ou un masque laryngé.

L'appareil de détection du CO_2 expiré

La détection du CO_2 expiré est conseillée pour confirmer la position endotrachéale de la sonde d'intubation chez des enfants qui ne sont pas en arrêt cardiaque. L'absence de détection du CO_2 expiré suggère fortement une intubation œsophagienne. Il existe plusieurs dispositifs qui se placent entre l'embout de la sonde d'intubation et le système de ventilation.

Le matériel pour la pose d'un cathéter veineux ombilical (CVO)

La pose d'un CVO doit pouvoir se faire en urgence. Dans une boîte dédiée à cet effet doivent être regroupés : des champs stériles, un bistouri, un lacet ou un fil de suture chirurgical, des compresses, une solution antiseptique, des cathéters ombilicaux n° 3,5 et 5, des seringues de cinq millilitres avec des aiguilles trocarts, une poche de sérum physiologique, un robinet à trois voies, des pinces, des ciseaux et un porte-aiguille.

Les médicaments de l'urgence

On doit avoir à disposition de l'adrénaline 1 mg/mL, du sérum physiologique (ampoules de dix millilitres et poches de 50 et 250 mL), des seringues de 1, 5, 20, 50 mL,

des aiguilles trocarts, des lignes et raccords de perfusion et un pousse-seringue électrique. Il faut aussi bien connaître la procédure pour obtenir en extrême urgence du culot globulaire (O rhésus négatif, si possible CMV négatif).

En cas de naissance avant 28 SA, il convient d'avoir du surfactant qui doit être stocké au réfrigérateur (+2 °C à + 8 °C), à l'abri de la lumière.

Autres

Doivent être à disposition un incubateur d'accueil chauffé à 36 °C, relié à une source d'air et d'O_2, un respirateur néonatal dont la préparation et le maniement doivent être maîtrisés. Il faut aussi avoir des cathéters courts 22 mm 24 G, des pansements adhésifs transparents pour fixation de voie d'abord périphérique, une poche de G10 %, un lecteur avec bandelettes pour mesure de la glycémie capillaire, du matériel pour évaluation de l'hémoglobine et des lactates, des sondes gastriques (6 et 8 Fr) et un bracelet nominatif de naissance.

Les principes et la conduite de la réanimation en salle de naissance

Les critères d'évaluation

La réanimation se déroule en quatre phases successives : A, B, C et D (figure 24.1), chaque nouvelle phase venant non pas remplacer mais compléter la précédente. La décision de passer (ou non) à la phase suivante repose sur deux critères d'évaluation :

- **la respiration** : présence ou absence de mouvements respiratoires, fréquence respiratoire, qualité et symétrie de l'ampliation thoracique;
- **la fréquence cardiaque (FC)** : évaluée par l'auscultation de l'apex cardiaque ou par la palpation du pouls au cordon; c'est le meilleur critère pour juger de l'efficacité de la réanimation, l'objectif étant d'atteindre de façon continue une fréquence cardiaque supérieure à 100 par minute.

La SpO2 (saturation en oxygène mesurée par oxymétrie pulsée) pré-ductale permet d'évaluer l'oxygénation du nouveau-né au cours de la réanimation. Elle est beaucoup plus précise que la cyanose et permettra d'adapter au plus juste les apports d'oxygène aux besoins (danger de l'hypoxie mais également de l'hyperoxie, particulièrement en cas d'asphyxie et/ou de prématurité).

Le tonus musculaire est surtout un élément d'évaluation du nouveau-né à terme (une grande hypotonie à la naissance pouvant être associée à une inefficacité respiratoire).

La pâleur oriente vers une anémie aiguë et/ou une acidose.

La description de la réanimation

Dès la naissance, une première évaluation portant sur quatre critères (respiration, terme, aspect du liquide amniotique et tonus) permet de décider si le nouveau-né doit immédiatement être placé sur la table de réanimation ou si de simples soins de « routine » suffisent.

La description qui suit concerne la réanimation de l'enfant à terme ou proche du terme (figure 24.1).

À l'arrivée, le nouveau-né est placé sur la table de réanimation (figure 24.2). Le chronomètre est déclenché : la phase A débute.

La phase A

Elle occupe les 30 premières secondes (s), durant lesquelles il faut :

1. Assurer la liberté des voies aériennes supérieures (VAS)

- La tête de l'enfant est placée en position neutre (sans hyperflexion ni hyperextension).
- Les modalités de désobstruction des voies aériennes varient selon la consistance du liquide amniotique (LA).

Si le LA est clair ou teinté et fluide

Les VAS sont aspirées uniquement si elles sont encombrées (sonde d'aspiration n° 10; aspiration de la bouche et de l'oropharynx, et si besoin des narines, en introduisant la sonde seulement de 0,5 à 1 cm sans chercher à passer les choanes; déclenchement de l'aspiration lors du retrait de la sonde; si nécessité d'aspirer plus loin dans la narine, utiliser une sonde n° 5 ou 6).

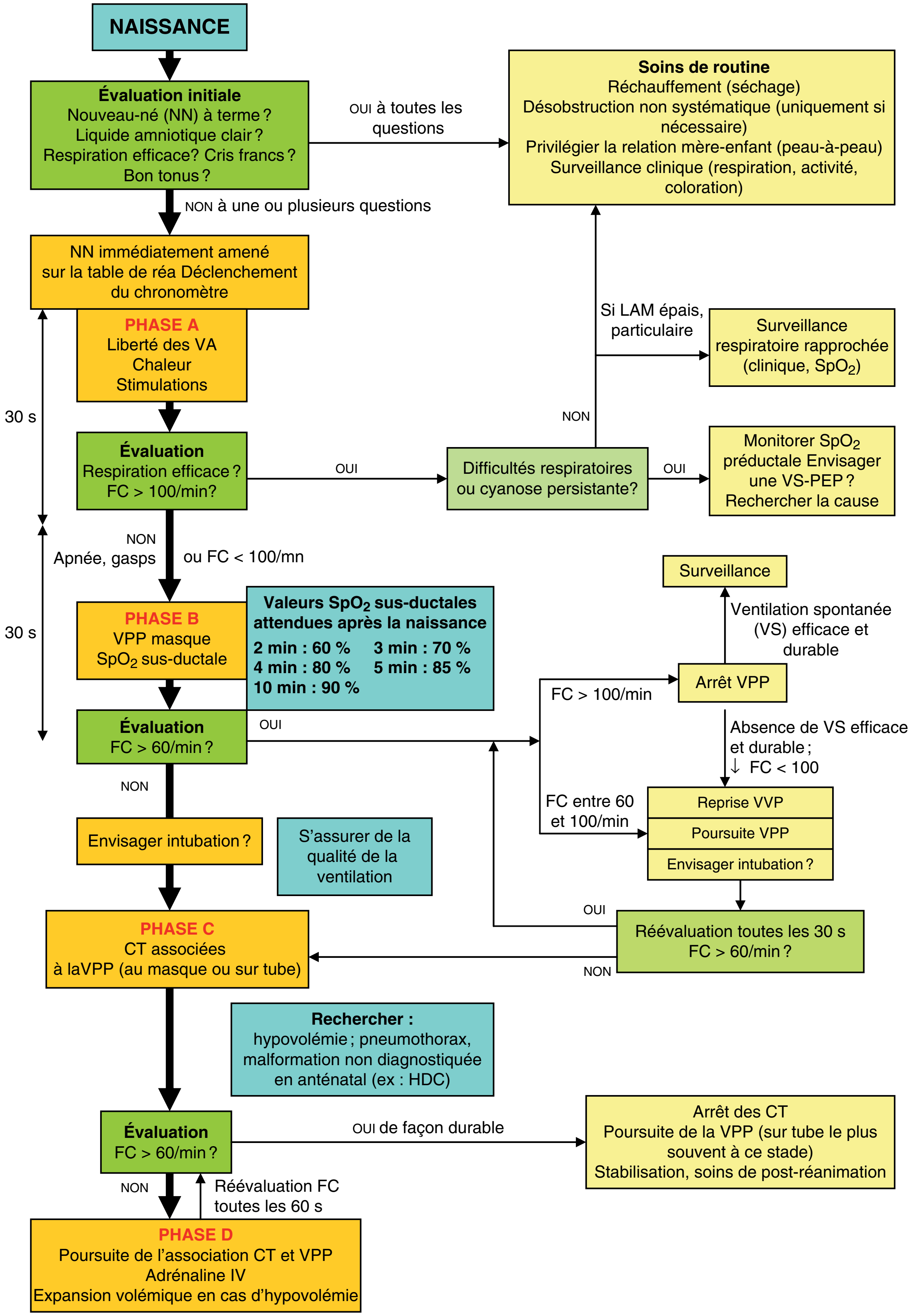


Figure 24.1

Algorithme de la réanimation du nouveau-né à la naissance.



Figure 24.2
Placement du nouveau-né sur la table de réanimation.

Si le LA est épais, particulaire : deux situations sont à envisager

• **Le nouveau-né est hypotonique, sans respiration efficace (« nouveau-né non vigoureux »)** : avant toute stimulation, il faut aspirer les VAS et pratiquer une trachéo-aspiration si l'opérateur en a l'expérience (exposition de la glotte avec le laryngoscope ; passage au-delà des cordes vocales d'une sonde d'aspiration n° 10 ou 12 ou d'une sonde d'intubation (SI) n° 3 (pour un enfant à terme) ; branchement du système d'aspiration sur la sonde et aspiration pendant le retrait de celle-ci ; la manœuvre ne doit pas excéder 15 à 20 secondes. Il ne faut pas insister en cas d'échec et poursuivre le déroulement de l'algorithme (passage à la phase B en cas de ventilation inefficace et/ou de FC inférieure à 100 par min).

• **Le nouveau-né est tonique avec une ventilation efficace (cris)** : l'aspiration des VAS est suffisante. Elle doit être suivie d'une surveillance de la fonction respiratoire (clinique, SpO_2).

2. Lutter contre les déperditions de chaleur

Le nouveau-né est débarrassé du linge humide dans lequel il arrive puis essuyé et séché avec un linge propre, sec et tiède ; après séchage, la tête est recouverte d'un bonnet. Il est recommandé de poser la sonde thermique cutanée et d'activer le mode de chauffage qui s'autorégule selon la température cutanée. ; le nouveau-né est ainsi réchauffé sans risque d'hyperthermie.

3. Stimuler

En plus des stimulations provoquées par les manœuvres précédentes, on peut effectuer des frictions douces des plantes de pieds et du dos.

En l'absence de respiration spontanée efficace (apnées, gasps) et/ou si la FC est inférieure à 100 par mn, il faut passer à la phase B.

La phase B

Sa durée initiale est de 30 secondes. C'est l'étape la plus importante de la réanimation. Elle consiste à produire une ventilation en pression positive (VPP) efficace tout en monitorant la SpO_2 **pré-ductale** (capteur posé au niveau de la main ou du poignet droit). À ce stade, elle se fait avec un masque placé sur le visage et relié au BAVU ou à l'insufflateur avec pièce en T (IPT). La seule contre-indication à la ventilation au masque est la hernie diaphragmatique congénitale suspectée ou avérée (voir chapitre 35). L'efficacité de la ventilation repose sur les éléments suivants :

• le masque : sa taille doit être adaptée pour recouvrir le nez et la bouche (maintenue ouverte) sans recouvrir les yeux ni dépasser le menton ; au cours de la ventilation, la pression exercée dessus doit être suffisante pour éviter les fuites ;
• la pression d'insufflation : son **monitorage** est **recommandé** et doit initialement se situer entre 20 et 25 cm H_2O ;
• la pression expiratoire positive (PEP) : elle doit être vérifiée et réglée entre deux et quatre centimètres H_2O (une PEP trop élevée peut être délétère) ;
• la fréquence de ventilation : elle doit se situer entre 40 et 50 par minute avec un temps inspiratoire (Ti) d'environ une demie seconde qui peut être allongé à deux-trois secondes au cours des premières insufflations ;
• la FiO_2 : la ventilation est débutée à l'air ; l'apport complémentaire d'oxygène est décidé et régulé en fonction de la SpO_2 pré-ductale dont les valeurs dans les premières minutes de vie sont indiquées dans la figure 24.1 ;
• la VPP sur SI après intubation endotrachéale est indiquée en cas :
  – d'inefficacité de la VPP au masque ;
  – de VPP au masque prolongée ;
  – de nécessité de compressions thoraciques ;

– de hernie diaphragmatique congénitale suspectée ou avérée ;
– de nécessité d'une trachéo-aspiration avec intubation (voir phase A).

Les critères d'efficacité d'une bonne ventilation sont :

- un soulèvement thoracique suffisant à chaque insufflation ;
- une pression d'insufflation atteignant la valeur souhaitée sur le manomètre ;
- une accélération de la FC.

En cas d'inefficacité, il faut vérifier un certain nombre d'éléments (figure 24.3).

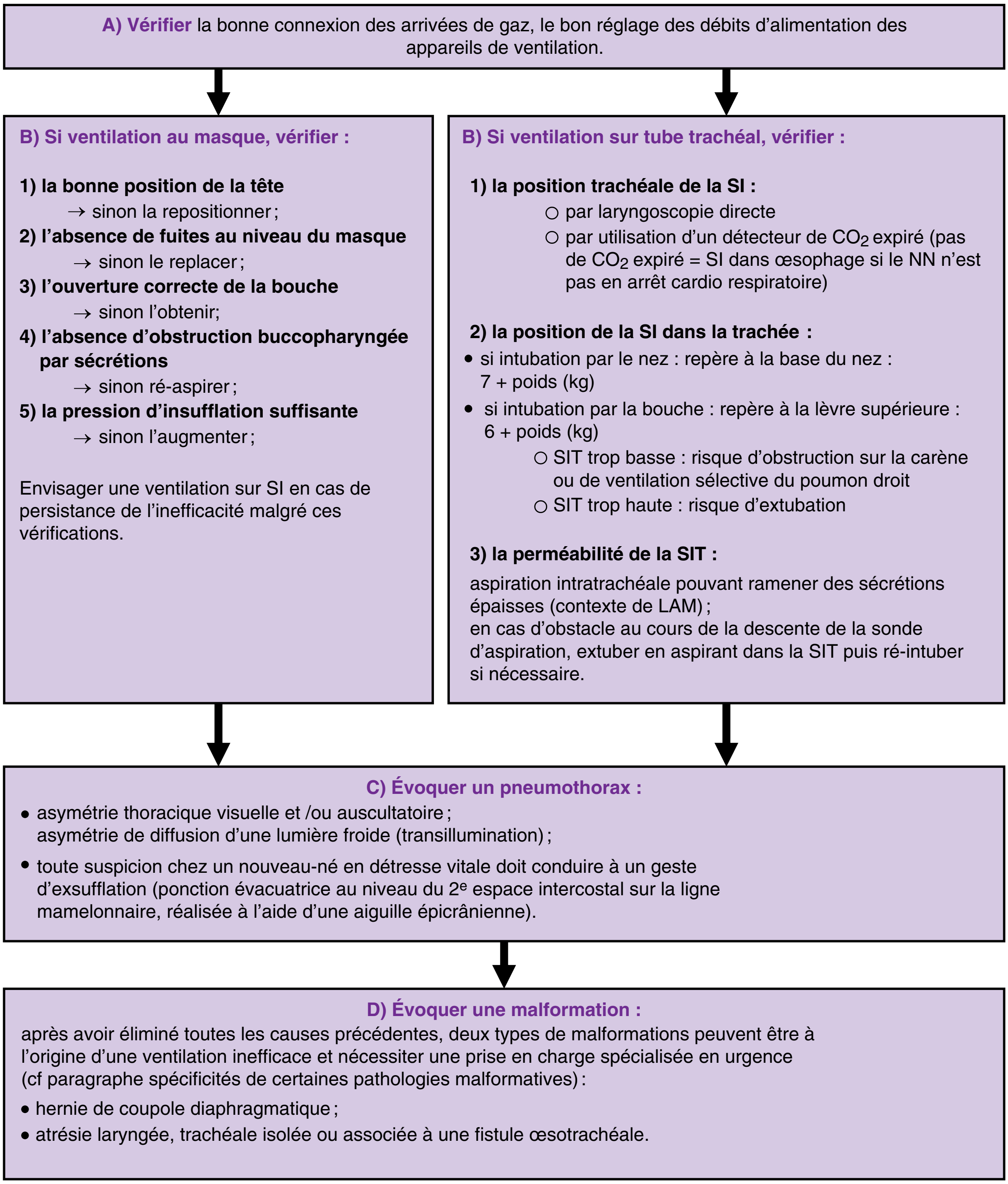


Figure 24.3

Algorithme décisionnel devant une inefficacité de la ventilation.

Si les deux premières phases A et B sont correctement réalisées, les phases C et D sont très rarement indiquées. Néanmoins, si après 30 secondes de VPP efficace avec FiO_2 adaptée la FC est inférieure à 60 par minute, la phase C est débutée.

La phase C

La technique recommandée pour effectuer les compressions thoraciques (CT) est celle dite « des deux pouces » ; elles peuvent également être effectuées selon la technique « des deux doigts » (figures 24.4 à 24.8). Il est impératif

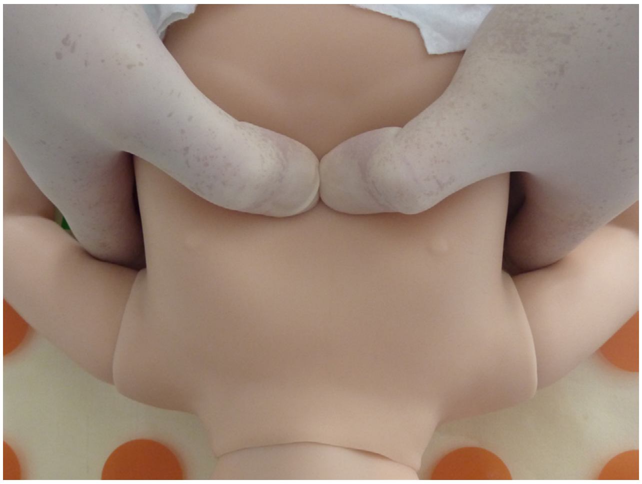


Figure 24.4

CT : technique des deux pouces.
Les deux mains encerclent le thorax, les deux pouces en avant se juxtaposent sur le ⅓ inférieur du sternum, les doigts en arrière supportant le dos du nouveau-né.



Figure 24.5

Les doigts en arrière supportant le dos du nouveau-né.



Figure 24.6

CT : technique des deux pouces.
Au début de la CT, les extrémités des deux pouces dépriment le thorax d'environ 1/3 de son diamètre antéropostérieur.



Figure 24.7

CT : technique des deux pouces.
Après chaque compression, tout en maintenant les extrémités des pouces en contact avec la paroi pour garder les bons repères, la pression est relâchée et le thorax revient à sa position initiale.



Figure 24.8
CT : technique des deux doigts.
Elle se pratique avec l'extrémité de l'index et du majeur, selon les mêmes modalités que la technique des deux pouces. Elle peut être utilisée pour faciliter l'accès au cordon.

d'être deux soignants : l'un pour les CT (90 par minute), l'autre pour la ventilation (30 par minute) selon un ratio de trois compressions pour une insufflation. Le rythme est donc rapide (cycles de trois CT et d'une ventilation toutes les deux secondes). En comptant à haute voix, la personne qui comprime facilite la bonne coordination entre CT et ventilation.

À ce stade, devant l'absence d'amélioration, outre les causes d'inefficacité de la ventilation (figure 24.3), il faut savoir évoquer une hypovolémie (voir plus loin).

Après 45 secondes à une minute, si la FC reste inférieure à 60 par minute, il faut débuter la phase D.

La phase D

Il est recommandé d'administrer l'adrénaline par voie intraveineuse (pose rapide avec une asepsie la plus rigoureuse possible d'un cathéter veineux ombilical (CVO) purgé et inséré sur une longueur de cinq à six centimètres). L'adrénaline doit être diluée : une ampoule d'adrénaline de un millilitre égale un milligramme dans neuf millilitres de sérum physiologique. La posologie est de **dix à 30 microgrammes par kilogramme** soit 0,1 à 0,3 millilitre par kilogramme de la dilution. Dans l'attente de la voie veineuse, **une instillation endotrachéale de 50 à 100 microgrammes par kg est possible**.

Durant cette phase, ventilation et CT sont poursuivies. La FC est réévaluée toutes les 60 secondes. Si elle demeure inférieure à 60 par minute, l'adrénaline est renouvelable toutes les deux à trois minutes.

À l'issue de la réanimation, le nouveau-né doit être revu dans sa globalité : stabilisation des grandes fonctions vitales (respiratoire, hémodynamique, neurologique), contrôle de la température axillaire, contrôle de la glycémie, correction d'une hypoglycémie, mesures thérapeutiques selon le contexte périnatal (antibiothérapie en cas d'infection, diminution de la température cutanée cible en contexte d'encéphalopathie anoxo-ischémique), contrôle et fixation des prothèses…

La réanimation doit être consignée dans le dossier médical d'une façon synthétique et précise. En cas de transfert, service receveur et unité de transport néonatale doivent être contactés.

Enfin, il faut favoriser le premier contact entre l'enfant et ses parents. Ces derniers doivent être informés de son état de santé et de ce qui est prévu pour lui.

Dans certains cas, la réanimation bien menée selon l'algorithme n'est pas efficace. Il convient alors de s'orienter vers certains diagnostics.

Le cas de l'anémie aiguë

L'anémie aiguë est liée à une spoliation sanguine aiguë et massive. Il faut y penser dans un contexte de métrorragies massives, d'hématome rétroplacentaire ou de placenta prævia. Mais il peut aussi s'agir de transfusion fœto-maternelle ou d'une hémorragie de Benckiser. À la naissance, la pâleur oriente le diagnostic, de même qu'une diminution de l'hémoglobine à l'Hémocue (mais un taux normal n'exclut pas le diagnostic (cas de spoliation récente et suraiguë)).

Dans cette situation, le traitement efficace est une expansion volémique avec du culot globulaire O rhésus négatif (10 mL/kg). Si le sang n'est pas disponible immédiatement, il faut commencer l'expansion volémique avec du sérum physiologique. La quantité de culot à transfuser est déterminée en fonction du taux d'hémoglobine.

Le cas de la cyanose réfractaire

Si la SpO_2 pré-ductale reste basse malgré une ventilation efficace et une FiO_2 à 100 %, sans signe important de détresse respiratoire, avec auscultation symétrique, il faut évoquer une cardiopathie congénitale cyanogène pour laquelle la mise sous Prostine peut être nécessaire. L'échographie cardiaque confirme le diagnostic. La prise en charge sera définie en accord avec le centre de cardiopédiatrie référent.

Il peut aussi s'agir d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec persistance de la circulation fœtale nécessitant du monoxyde d'azote, ou une insuffisance circulatoire par hypovolémie, hypothermie ou insuffisance cardiaque (hépatomégalie, cardiomégalie).

Après dix à 15 minutes de réanimation continue et adaptée :

- **si aucune activité cardiaque** n'a été détectée : il est légitime d'arrêter les manœuvres de réanimation ;
- si la FC demeure inférieure à 60/min sans amélioration, il n'y a pas à ce jour d'élément pronostique suffisant pour décider de poursuivre ou d'interrompre la réanimation.

Dans tous les cas, avant de décider l'interruption, il faut tenir compte du contexte de naissance et du pronostic des facteurs de risque associés telles une grande prématurité ou une malformation. Chaque fois que cela est possible, l'avis des parents, dans ce contexte de morbidité associée, doit être pris en compte pour la poursuite ou non des mesures de réanimation.

Les spécificités de la prise en charge du nouveau-né prématuré en salle de naissance

La réanimation de l'extrême prématuré et sa prise en charge ultérieure requièrent des compétences spécifiques qui justifient chaque fois que possible un transfert in utero de la femme dans une maternité disposant d'un service de néonatologie adapté aux besoins de l'enfant. En cas d'impossibilité d'organiser un tel transfert, la prise en charge doit être assurée par une équipe de SMUR pédiatrique présente au mieux en anténatal. Dans ce cas, il est souhaitable que la mère soit transférée dans le centre périnatal où son enfant a été hospitalisé, le plus rapidement possible.

Les principes de la réanimation du nouveau-né développés dans le paragraphe précédent et notamment l'algorithme restent valables chez le nouveau-né prématuré. Cependant l'immaturité de certains organes, en particulier le poumon et la peau, expose ce dernier à des complications qui nécessitent des spécificités de prise en charge dès la salle de naissance.

Retard au clampage du cordon

Les bénéfices d'un clampage retardé du cordon (30 à 60 secondes) sont particulièrement bien établis chez le nouveau-né prématuré en augmentant significativement le taux d'hématocrite à la naissance, réduisant le recours transfusionnel et les hémorragies ventriculaires (HIV). Cette pratique peut être difficile à mettre en œuvre en cas de mauvaise adaptation et on peut alors la remplacer par une traite du cordon plus rapide.

L'assistance ventilatoire

Chez le prématuré, l'immaturité structurelle du poumon, le déficit en surfactant et les particularités de la paroi thoracique gênent l'établissement d'une respiration efficace à la naissance et ce d'autant plus fréquemment que l'âge gestationnel (AG) est bas. De plus, ces caractéristiques rendent ce poumon sensible aux agressions d'une ventilation inadaptée et ceci dès les premières minutes de vie. En cas de détresse respiratoire (DR) ou systématiquement chez un nouveau-né d'AG < 30 SA, il convient d'appliquer une stratégie ventilatoire protectrice qui comprend :

- **l'application systématique d'une PEP** (pression positive de fin d'expiration) ou CPAP (pression positive continue des voies aériennes) qui facilite le développement de la CRF (capacité résiduelle fonctionnelle) et améliore l'oxygénation. Cette pression est réglée entre 4 et 6 cm H_2O et délivrée par un insufflateur manuel à pression contrôlée avec pièce en T raccordé à un masque de taille adaptée ;
- **l'application d'une pression inspiratoire** à la phase initiale qui aide à l'établissement de la CRF et permet de recruter le volume pulmonaire. **Cette pression doit être contrôlée, au mieux avec un insufflateur manuel avec pièce en T** pour prévenir la création de lésion de barotraumatisme. Les pressions initiales sont réglées entre 15 et 20 cm d'H_2O. L'application d'un temps d'insufflation prolongé (trois à cinq secondes) lors des premiers cycles semble améliorer le pronostic respiratoire. Dès qu'une ventilation autonome efficace est établie, une aide ventilatoire par CPAP est proposée quand l'AG est inférieur à 28 SA et/ou qu'il existe une DR et/ou une oxygénodépendance ;
- **l'ajustement de la FiO_2**. Pour les nouveau-nés d'AG < 32 SA, la ventilation débute avec une FiO_2 entre 21 et 30 %. Au-delà des dix premières minutes, le seuil de saturation basse nécessitant un apport d'O_2 est de 90 % ;
- **l'intubation trachéale**. En plus des indications développées au paragraphe précédent, l'intubation peut permettre une instillation intratrachéale de surfactant exogène pour traitement curatif ou prophylactique d'une maladie des membranes hyalines (MMH). Dans cette indication, des SI munies d'un canal latéral facilitent son administration et sa tolérance. L'intubation nécessite un matériel de taille adaptée, à savoir une SI de calibre 2,5 pour un poids de naissance (PN) < 2000 g et une lame de laryngoscope taille 00 pour PN < 1000 g, puis 0 pour 1000 < PN < 2000 g. De plus en plus d'études mettent en avant le bénéfice de recourir à la CPAP immédiatement après l'instillation du surfactant en bolus. C'est le cas de la technique dite « INSURE » (INtubate-SURfactant-Extubate to CPAP). Depuis peu, des techniques d'instillation qui utilisent des cathéters ou des

sondes d'aspiration sont possibles pour éviter le recours à la SI et à toute ventilation invasive (LISA : *Less Invasive Surfactant Administration*).

La lutte contre l'hypothermie

Le risque d'hypothermie chez le nouveau-né prématuré est lié à l'immaturité cutanée, ainsi qu'à un métabolisme lent avec de faibles réserves en graisse. L'hypothermie sévère (< 34 °C) peut entraîner des complications graves notamment des hémorragies intraventriculaires (HIV) sévères. Elle doit être prévenue par un environnement adapté : chauffage de la pièce à 26 °C, **table radiante préchauffée à 39 °C. Dès la naissance et avant tout séchage, le nouveau-né de moins de 1500 g doit être placé dans un sac de polyéthylène** le recouvrant jusqu'aux épaules et sa tête recouverte d'un bonnet.

La limitation des soins de réanimation

En parallèle des progrès techniques de la réanimation, l'évolution de la réflexion éthique a permis de faire apparaître les soins palliatifs comme une alternative possible dans la prise en charge du nouveau-né prématuré aux limites de la viabilité.

Les spécificités de la prise en charge de certaines pathologies malformatives

La hernie de coupole diaphragmatique

Le diagnostic est le plus souvent fait par échographie anténatale. À la naissance, la détresse respiratoire est présente d'emblée et s'aggrave lors de la ventilation au masque. Une auscultation pulmonaire asymétrique et des bruits du cœur déviés doivent faire évoquer le diagnostic. La confirmation diagnostique est radiologique. La prise en charge immédiate consiste en une optimisation de la ventilation trachéale par des fréquences rapides, au mieux par un mode ventilatoire en oscillation haute fréquence (OHF), la mise en place d'une aspiration gastrique continue et le début d'une sédation. Cette pathologie nécessite un transfert rapide dans une unité de réanimation néonatale médico-chirurgicale (voir chapitre 35).

L'atrésie laryngée, trachéale isolée ou associée à une fistule œsotrachéale

Le diagnostic anténatal est rarement fait. Il est suspecté devant une SI qui bute après le passage des cordes vocales. S'il s'agit d'une atrésie laryngée ou trachéale isolée, le geste salvateur est une trachéotomie en urgence. Dans le cas d'une forme associée à une fistule œsotrachéale, la ventilation pulmonaire peut être effectuée par la fistule et c'est donc l'indication à poursuivre la ventilation au masque en associant une aspiration gastrique renouvelée régulièrement.

L'obstruction des voies aériennes supérieures

Les causes les plus fréquentes sont l'atrésie des choanes, le syndrome de Pierre Robin et les tumeurs buccales. Leur prise en charge relève des techniques de réanimation respiratoire. Parfois la perméabilité des voies aériennes peut être améliorée par mise en place d'une canule de Guedel. Le masque laryngé peut permettre d'attendre quelques heures en cas d'intubation difficile. Le positionnement en décubitus ventral et la ventilation nasale peuvent également améliorer la situation respiratoire (voir chapitre 37).

L'atrésie de l'œsophage

Le diagnostic peut être suspecté sur les échographies anténatales devant l'association d'un hydramnios avec un estomac mal vu. Dans tous les cas, la vérification de la perméabilité de l'œsophage est faite à la naissance par le test de la seringue : bruit à l'auscultation de l'aire gastrique lors de l'injection de quelques millilitres d'air par une sonde d'aspiration descendue dans l'estomac. Le diagnostic est évoqué en salle de naissance sur l'impossibilité de descendre la sonde d'aspiration dans l'estomac avec un test de la seringue négatif. La prise en charge consiste à mettre l'enfant en position de proclive dorsal, associée à une aspiration pharyngée continue pour éviter une inhalation salivaire. Le transfert vers une unité chirurgicale est organisé sans délai (voir chapitre 57).

L'anomalie du revêtement cutané

Le principe de prise en charge est de ne pas infecter ni traumatiser la zone non recouverte et de ne pas refroidir l'enfant.

En cas de défect de la paroi abdominale (omphalocèle, laparoschisis), l'enfant est placé dès la naissance dans un « sac à grêle » associé à la mise en place d'une aspiration gastrique. Le transfert vers une unité chirurgicale est une urgence.

En cas de spina bifida ou autre défect (extrophie vésicale), la zone est recouverte de compresses stériles humidifiées en attendant le transfert.

EXIT (Ex utero Intrapartum Therapy) procedure

Avec cette procédure, le flux sanguin utéro-placentaire et les échanges gazeux sont maintenus alors qu'on a fait une délivrance partielle de l'enfant, grâce à l'utilisation d'anesthésiques inhalés qui permettent une relaxation utérine optimale et une amnio-infusion pour maintenir une distension utérine. Cette procédure a été initialement mise en place pour lever au moment de la naissance l'occlusion trachéale mise en place in utero chez les enfants porteurs d'une hernie diaphragmatique. D'autres indications se sont ensuite développées. Cette période supplémentaire pendant laquelle l'oxygénation est encore assurée par le placenta permet de faire les gestes nécessaires pour la survie de l'enfant comme une bronchoscopie, une laryngoscopie, une trachéostomie, le drainage d'épanchements pleuraux, la résection d'une masse cervicale.

Pour en savoir plus

Aguilar AM, Vain NE. The suctioning in the delivery room debate. Early human developpment 2010; 87(Suppl 1) : S13–5.

Gopel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV) : an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2011; 378 : 1627–34.

Liechty KW. Ex-utero intrapartum therapy. Seminars in fetal & neonatal medicine 2010; 15 : 34–9.

Moldenhauer JS. Ex Utero Intrapartum Therapy. Seminars in pediatric surgery 2013; 22 : 44–9.

Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. Pediatrics 2007; 120 : 322–9.

Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Pediatrics 2010; 126 : e1319–1344.

Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. The Cochrane database of systematic reviews 2012; 8 : CD 003248

Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. Resuscitation 2010; 81 : 1389–99.

Société Française de Néonatologie-Groupe de travail «Réanimation en salle de naissance» Coordinateurs, Godde F, Norbert K. Réanimation du Nouveau-né en salle de naissance-support pédagogique. Montpellier: Sauramps Médical; 2012.

Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. The. Cochrane database of systematic reviews 2007; 4 : CD003063.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants. 2013 update. Neonatology 2013; 103 : 353–68.

Chapitre 25

Soins palliatifs en salle de naissance

S. Parat

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Les soins palliatifs sont définis comme des soins actifs et continus qui visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage. Les objectifs de guérison ou de prolongement de la vie sont abandonnés, au profit d'un objectif de confort de l'enfant et de relation avec ses parents et les membres de sa famille. Les soins palliatifs constituent un projet de vie, ce qui signifie qu'ils ne concernent pas uniquement les derniers instants de vie, mais bien toute la période qui suit la décision de réorientation des soins.

Le projet anténatal de soins palliatifs

Dans les situations où un mauvais pronostic est établi de façon certaine avant la naissance, des soins palliatifs peuvent être débutés dès celle-ci, ce qui permet de limiter les souffrances de l'enfant et de rester cohérent avec les parents. Cela concerne essentiellement l'extrême prématurité et certaines situations de diagnostic anténatal dont le pronostic est précisé. Les éléments de la décision et ses modalités sont détaillés dans le chapitre 7.

Les principes de prise en charge en soins palliatifs

Les principes qui guident les soins palliatifs sont la prise en charge de la douleur et de l'inconfort de l'enfant et l'optimisation de son environnement. Les soins sont centrés à la fois sur l'enfant et sa famille. Les parents sont soutenus par l'équipe et engagés, sans être forcés, à rencontrer leur enfant.

La prise en charge de l'inconfort et de la douleur de l'enfant

La capacité du nouveau-né, même immature à ressentir la douleur n'est plus actuellement remise en question. Les moyens non pharmacologiques de prise en charge de l'inconfort ont une place importante dans le cadre des soins palliatifs, bien qu'ils doivent parfois être associés de façon impérative à un traitement pharmacologique.

Les stratégies environnementales et comportementales

La limitation des stimulations nociceptives concerne les nuisances sonores et visuelles, les aspirations intempestives mais aussi le monitorage cardiorespiratoire, inutile dans ces circonstances. L'effet analgésique du contact peau à peau est reconnu et doit être encouragé à la mesure du désir des parents. L'enveloppement de l'enfant, la mise en cocon sur table chauffante sont d'autres alternatives.

Le traitement pharmacologique

Le soulagement des symptômes peut conduire à utiliser des traitements susceptibles d'accélérer le processus de fin de vie (principe du double effet). Les parents en sont informés. Les thérapeutiques sont adaptées à la nature de la douleur et à son intensité, qui doit être évaluée par des scores de douleur adaptés au nouveau-né. Ces grilles d'évaluation (EDIN pour la douleur chronique, voir chapitre 12) ont cependant des limites car elles n'ont pas été validées dans ces situations. Elles ne doivent donc pas faire négliger l'observation de l'ensemble des soignants et surtout des parents.

En dehors des conséquences d'un accouchement traumatique, la principale source d'inconfort est la détresse respiratoire. Ces symptômes gagnent à être pris en charge pour les enfants proches du terme, pour eux-mêmes, mais également pour l'entourage. Ceci apparaît moins indispensable pour les enfants les plus immatures, qui semblent rapidement inconscients et pour lesquels les stratégies comportementales semblent efficaces. Une place particulière doit être donnée aux gasps, respiration réflexe qui survient en phase terminale et après des périodes d'apnée prolongée. Ce phénomène n'est probablement pas douloureux mais il suscite souvent une vive émotion chez les parents. Si celle-ci persiste, malgré les explications, il est licite d'augmenter la sédation, car la fin de vie est inéluctable à ce stade.

L'association d'un analgésique morphinique et d'un anxiolytique est le traitement classique des symptômes respiratoires. En cas de nécessité d'une action rapide, devant une symptomatologie bruyante et particulièrement chez l'enfant à terme, la voie veineuse est indiquée et sera rapidement installée par cathétérisme ombilical. Un bolus précédant la mise en route d'une perfusion continue permet d'obtenir un effet antalgique plus rapide. La morphine doit être préférée du fait de son pouvoir antalgique, de sa longue demi-vie et de ses moindres effets de rigidité thoracique. En cas de persistance d'un inconfort, la dose sera augmentée, après administration d'un nouveau

Tableau 25.1 Posologies et voie d'administration des deux principaux traitements antalgiques ou anxiolytiques préconisés.

Médicaments	Dose	Voie d'administration
Chlorhydrate de morphine	0,05 à 0,1 mg/kg 0,01 à 0,02 mg/kg/heure 0,2 à 0,5 mg/kg/jour	IV toutes les 2 à 4 heures IV continu Per os/4–6 h ; intra-rectal
Midazolam (Hypnovel®) Courte durée d'action	0,03 à 0,1 mg 0,05 mg/kg/heure 0,2 à 0,3 mg	IV IV continu IR

bolus. En cas de gêne modérée, la voie sublinguale ou plus rarement intra-rectale, est utilisée. Les posologies sont données à titre indicatif dans le tableau 25.1. Récemment, l'utilisation de morphinique par voie nasale a été rapportée dans cette situation, mais l'expérience chez le nouveau-né est encore limitée.

La prise en charge de l'entourage

Un entretien, même court avec le couple avant la naissance est fondamental pour permettre un dialogue qui leur donne la place de parent. Cet entretien réaffirme que nous avons le souci du confort de leur enfant. Tout ce qui contribue à humaniser celui-ci aide les parents à se projeter dans le moment de la rencontre : sexe, prénom, aspect clinique, alimentation souhaitée lorsque celle-ci est a priori possible. Il est préférable de parler du temps de vie de leur enfant en soulignant notre incapacité à en prévoir la durée, et de parler de l'enfant au présent. La place qu'ils peuvent prendre leur est suggérée, jamais imposée. Les souhaits de la famille, concernant les rituels de naissance religieux ou non, visite des proches ou d'un officier du culte sont entendus. Dans le cas d'accouchement à un terme très précoce, il faudra cependant agir avec discernement lorsque les parents vivent avant tout cet accouchement comme une fausse couche.

À la naissance

Il est préférable, sauf refus des parents, d'accueillir l'enfant en salle d'accouchement. L'enfant est séché, mis en peau à peau si cela est souhaité par la mère et la tête recouverte d'un bonnet. Si les parents le préfèrent, au moins initialement, l'enfant est placé sous une table chauffante, entouré d'un cocon et enveloppé. L'évaluation de l'inconfort de l'enfant est permanente et un traitement est mis en œuvre si besoin. Il est à la fois nécessaire d'être là, mais également de respecter l'intimité des parents si ceux-ci la souhaitent. Il est proposé d'habiller l'enfant, de prendre des photographies, parfois avec les parents.

En cas de décès en salle de naissance, le bain, l'habillage peuvent être réalisés par les parents ou leurs proches. Un ensemble de souvenirs de cette naissance est recueilli : empreinte de pied, de main, bracelet de naissance, carnet de santé rempli. Les traces de cette courte vie peuvent ainsi être confiées aux parents ou gardées dans le dossier médical selon leurs souhaits. La prise en charge est consignée dans le dossier. Un certificat de décès après naissance d'un enfant vivant et viable est établi si le terme de 22 SA et le poids de 500 g sont atteints et que l'enfant était vivant. Ceci oblige les parents, aidés parfois par l'assistante sociale, à organiser des obsèques.

Pour les enfants qui ne sont pas à risque vital immédiat, une alimentation est proposée, au sein ou au biberon selon le désir des parents. En cas d'échec à l'alimentation en salle de naissance, il n'y a pas d'indication à la pose immédiate de sonde gastrique, la stimulation de l'oralité étant préférable dans ces situations.

L'équipe de salle de naissance

Ce type de prise en charge déclenche toujours une vive émotion parmi l'équipe soignante de salle de naissance, particulièrement lorsque celle-ci n'est pas préparée. La réflexion pluridisciplinaire, régulièrement nourrie autour d'une procédure de soins, permet aux soignants d'aborder ces situations avec la sérénité nécessaire à une attitude contenante vis-à-vis des parents. Les réunions de débriefing au décours, permettront à chacun d'exprimer ses difficultés et les points positifs comme négatifs perçus pendant cet accompagnement. Ceci permet peu à peu d'améliorer les pratiques. La présence d'un psychologue ou psychiatre, parfois de membres d'une équipe de soins palliatifs, est particulièrement utile lors de ces réunions.

Conclusion

La pratique de soins palliatifs en salle de naissance nécessite à la fois de l'anticipation et des capacités d'adaptation constantes à la situation médicale et familiale. Elle a pour

but de permettre d'inscrire cet enfant dans un destin d'humain, et si possible dans la lignée familiale, grâce à la poursuite de soins de la part de l'équipe soignante et d'actes symboliques posés par les parents. Cette rencontre n'est pas sans émotions, mais permet peut-être de soulager une part de la douleur des parents.

Pour en savoir plus

Catlin A, Brian C. Creation of a neonatal end-of-life palliative care protocol. J Perinatol 2002 ; 22 : 184–95.

De Rooy L, Aladangady N, Aidoo E. Palliative care for the newborn in the United Kingdom. Early Hum Dev 2012 ; 88 : 73–7.

Chapitre 26

Malaises graves en salle de naissance

P. Kuhn, C. Casper

PLAN DU CHAPITRE

Les bénéfices du peau à peau en salle de naissance

Les connaissances croissantes sur la sensorialité du nouveau-né et les phénomènes neurobiologiques impliqués dans l'attachement réciproque de la mère et de son enfant ont souligné l'importance de ne pas les séparer dans les heures qui suivent sa naissance. Ces éléments ont supporté le développement important de la pratique du peau à peau en salle de naissance car les bénéfices de cette pratique sont multiples. Pour l'enfant, des preuves ont été apportées de meilleurs résultats en termes de : thermorégulation, mise en place de l'allaitement (taux et durée augmentés), stabilisation de l'adaptation à la vie extra-utérine, organisation de l'activité motrice et du sommeil, adaptation métabolique. Les bénéfices maternels sont un soutien de l'attention et de la sensibilité de la mère aux signaux de son enfant au cours de la première année de vie.

Le comportement physiologique du nouveau-né en peau à peau

Les bébés placés sur le ventre de leur mère tout de suite après la naissance ont un comportement organisé avec neuf séquences stéréotypées qui surviennent dans un ordre spécifique (tableau 26.1).

Pour soutenir cette pratique en toute sécurité, l'OMS recommande que la tête et le dos de l'enfant soient recouverts, ses membres fléchis, sa tête et son tronc dans l'axe avec la tête tournée sur le côté.

Tableau 26.1 Comportement spontané du nouveau-né placé en peau à peau après la naissance.

Phases	Temps après la naissance
Cri de naissance	0 min
Relaxation (pas de mouvement)	
Éveil avec mouvements de succion	3 min
Activation	8 min
Repos	
Approche du sein par reptation	35 min
Familiarisation (masse et lèche le sein)	45 min
Succion	60 min
Endormissement	

Les malaises graves en salle de naissance

Le principal risque lié à la pratique du peau à peau en salle de naissance est la survenue de malaises graves, parfois fatals, chez des nouveau-nés, apparemment sains, ayant par définition plus de 35 semaines d'âge gestationnel et ayant un score d'Apgar > sept à dix minutes de vie. Les premiers événements répondant à cette définition ont été publiés en France au cours des années 1990. La terminologie utilisée pour qualifier ces malaises varie en langue anglaise : *sudden unexpected postnatal collapse*, *sudden unexpected early neonatal death*, *sudden unexpected death in infancy*, *apparent life threatening event*, *early neonatal sudden death*, *early sudden infant death syndrom*, *very early sudden postnatal collapse*. Ce dernier terme de malaise grave inattendu et subit du nouveau-né survenant dans les deux premières heures de vie est celui qui convient le mieux pour les situations en salle de naissance. Une revue récente quasi systématique de la littérature a permis d'identifier 103 cas (36 %) survenus dans les deux heures suivant la naissance sur les 306 cas publiés de malaises graves survenant dans les sept premiers jours de vie dont le moment de survenue était précisé. La nature des études et l'inclusion dans certaines d'entre elles uniquement des cas sévères rend compliquée l'évaluation du risque de survenue de ces malaises. L'incidence estimée des malaises survenant dans les deux premières heures de vie est de 3,2 à 3,6 cas pour 100 000 naissances en France, mais des incidences plus élevées ont été rapportées ailleurs en Europe. La majorité de ces malaises avec bilan étiologique négatif surviennent dans les circonstances permettant d'identifier des facteurs de risques liés :

- à la mère : obésité maternelle, primiparité, accouchement long et difficile avec une mère exténuée, mère ayant reçu des drogues (sédatifs, analgésie), distractions maternelles (portables, téléviseur, visiteurs) ;
- au positionnement de l'enfant : position ventrale proche du sein, position d'allaitement sur le côté tête recouverte, nez et/ou bouche obstrués avec flexion du cou, *cobedding* ;
- à l'organisation et à la surveillance : première mise au sein non surveillée, mère laissée seule avec absence d'information sur le comportement de son enfant, absence de surveillance directe par les professionnels de la naissance chez une mère primipare, accouchement long et difficile.

Ainsi, une obstruction des voies aériennes favorisée par une position potentiellement « asphyxiante » est clairement incriminée dans ces malaises qui partagent des mécanismes physiopathologiques et des facteurs de risque avec la mort subite inattendue du nourrisson.

Les situations décrites représentent des facteurs de risque qui doivent être pris en compte pour promouvoir la pratique d'un peau à peau précoce en toute sécurité, en préservant l'intimité et les bénéfices pour l'enfant et la mère de cette première rencontre. Malgré la rareté de ces événements, leurs conséquences potentiellement dramatiques (mortalité élevée et morbidité chez les survivants > 50 %) imposent la mise en place de mesures préventives.

Comment sécuriser le peau à peau en salle de naissance ?

Plusieurs recommandations ont été faites pour sécuriser l'installation en peau à peau avec leur mère de bébés à terme et faiblement prématurés (35 semaines et plus). Les grands principes généraux reposent sur la mise en place par chaque équipe d'une procédure formalisée de sécurité et de surveillance, d'une information et d'un soutien des parents de façon cohérente de la période anténatale jusqu'à l'accouchement et la période postnatale. Plusieurs stratégies préventives des malaises graves ont été proposées :

- information anténatale systématique des parents sur les bénéfices du peau à peau en salle de naissance, les signes de bien-être de l'enfant, le comportement physiologique au cours du peau à peau et la nécessité de maintenir une surveillance adéquate de la liberté des voies respiratoires de l'enfant (nez dégagé et visible) ;
- formation des professionnels :
  - aux bénéfices et aux risques potentiels de la pratique du peau à peau,
  - aux besoins des mères et à l'accompagnement des parents,
  - à la cohérence de l'équipe et la prise en charge personnalisée des familles,
  - au positionnement et maintien de l'enfant pour permettre la liberté des voies aériennes ;
- surveillance non intrusive et appropriée de l'état clinique de l'enfant (respiration, couleur, motricité, position) et des conditions du peau à peau par des soignants conscients du risque de malaise (feuille de surveillance spécifique), continue en cas de mère primipare, seule et exténuée après l'accouchement :
  - encouragement à la présence d'un proche informé des signes de bien-être du bébé et notamment de la nécessité de garder son nez dégagé,
  - supervision médicale pour discuter de l'opportunité ou des modalités de surveillance du peau à peau en situation pathologique de la mère (traitement sédatif, infection…) ou de l'enfant (difficultés d'adaptation, détresse respiratoire modérée).

Le recours systématique à un monitorage de la saturation systémique en oxygène ne peut être recommandé de façon standard et doit être réservé à des situations particulières. En revanche, l'utilisation d'échelles de surveillance systématique et l'accompagnement de la famille pour participer à la surveillance du nouveau-né sont proposés.

Le risque de survenue de malaises au-delà de la période néonatale immédiate, notamment au cours de la première semaine de vie, doit faire étendre certaines de ces mesures pour favoriser le début d'un allaitement en toute sécurité et sécuriser le positionnement du nouveau-né pendant son sommeil.

Pour en savoir plus

Andres V, Garcia P, Rimet Y, Nicaise C, Simeoni U. Apparent life-threatening events in presumably healthy newborns during early skin-to-skin contact. Pediatrics 2011 ; 127 : e1073–6.

Dageville C, Casagrande F, De Smet S, Boutté P. Il faut protéger la rencontre de la mère et de son nouveau-né autour de la naissance. Arch Pediatr 2011 ; 18 : 994–1000.

Dageville C, Pignol J, De Smet S. Very Early neonatal apprent life-threatening events and sudden unexpected deaths : incidence and risk factors. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 866–9.

Herlenius E, Kuhn P. Sudden Unexpected postnatal collapse of newborn infants : a review of cases, definitions, risks and preventive measures. Transl Stroke Res 2013 ; 4 : 236–47.

Ludington-Hoe SM, Morgan K. Infant assessment and reduction of sudden unexpected postnatal collapse risk during skin-to-skin contact. Newborn and Infant Nursing Reviews 2014 ; 14 : 28–33.

Widström AM, Lilja G, Aaltomaa-Michalias P, Dahllöf A, Lintula M, Nissen E. Newborn behaviour to locate the breast when skin-to-skin : a possible method for enabling early self-regulation. Acta Paediatr 2011 ; 100 : 79–85.

Chapitre 27

Détresse respiratoire transitoire du nouveau-né

S. Mur

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La détresse respiratoire transitoire du nouveau-né est également appelée Tachypnée Transitoire du Nouveau-Né (TTNN) ou parfois, de manière impropre, inhalation de liquide clair. Elle correspond à un trouble de réabsorption (ou de résorption) dans les premières minutes de vie du liquide contenu dans les alvéoles pulmonaires fœtales. Elle est une cause fréquente de détresse respiratoire néonatale, notamment après une naissance par césarienne.

La physiologie et la physiopathologie de la réabsorption du liquide pulmonaire est rappelée dans le chapitre Physiologie de l'adaptation cardiorespiratoire à la naissance (voir chapitre 23).

Les facteurs favorisants et la prévention

Le travail, et les sécrétions hormonales qu'il entraîne chez le fœtus (glucocorticoïdes et catécholamines), a un rôle préventif majeur sur la survenue de la détresse respiratoire transitoire. Ceci est confirmé par de nombreuses études, notamment en cas d'accouchement par césarienne. En revanche, le rôle joué par le passage dans la filière génitale et l'élimination par action mécanique du liquide pulmonaire est mineur par rapport à la réabsorption par l'épithélium alvéolaire.

La prématurité est également un facteur de risque. Même en l'absence de prématurité au sens propre du terme, le risque de détresse respiratoire en cas de naissance après césarienne en l'absence de travail est quatre fois supérieur à 37 SA qu'à 39 SA.

L'utilisation de glucocorticoïdes anténatals chez la mère afin de prévenir la survenue d'une détresse respiratoire, notamment en cas de césarienne programmée sans possibilité de travail, peut être envisagée mais n'est actuellement pas recommandée en routine en l'attente d'une meilleure évaluation du rapport bénéfice/risque. Les recommandations actuelles insistent sur la nécessité de limiter strictement aux indications médicales indiscutables les césariennes avant travail surtout avant 39 SA.

La clinique

La clinique est dominée par une détresse respiratoire d'apparition immédiate, le plus souvent modérée et marquée essentiellement par une polypnée superficielle. Son évolution se fait spontanément vers l'amélioration. Sa durée est variable, inférieure à 24 heures selon certaines descriptions mais pouvant se prolonger jusqu'à 72 heures dans certaines études. Les diagnostics différentiels principaux qui doivent être éliminés sont l'infection materno-fœtale et la maladie des membranes hyalines. La radiographie thoracique met en évidence une surcharge alvéolo-interstitielle bilatérale, sans signe de rétraction (figure 27.1).



Figure 27.1
Radiographie évocatrice de détresse respiratoire transitoire.

Traitement curatif

Le traitement repose principalement sur l'apport d'oxygène. L'utilisation de la CPAP est considérée comme méthode de référence dans la plupart des essais cliniques mais d'autres techniques d'oxygénothérapie ont montré leur efficacité dans cette pathologie. Il est rare d'avoir recours à la ventilation mécanique.

Une restriction hydrique modérée semble pouvoir avoir des effets bénéfiques sur la durée de la détresse respiratoire. Des études ont suggéré un effet bénéfique des β-agonistes par voie inhalée, mais leur utilisation en routine n'est actuellement pas consensuelle de même que l'utilisation de Furosémide.

Conclusion

La détresse respiratoire transitoire est une pathologie responsable d'une morbidité importante. Sa prévention repose sur la limitation aux indications strictement indiscutables des césariennes avant travail, notamment avant 39 SA.

Pour en savoir plus

Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit S, Tekinalp G. Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn. J Pediatr 2011 ; 159 : 398–403.

De Luca R, Boulvain M, Irion O, Berner M, Pfister RE. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. Pediatrics 2009 ; 123 : e1064–71.

Dumas De La Roque E, Bertrand C. Nasal high frequency percussive ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in transient tachypnea of the newborn : a pilot randomized controlled trial (NCT00556738). Pediatr Pulmonol 2011 ; 46 : 218–23.

Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 7(4) CD006614.

Stroustrup A, Trasande L, Holzman IR. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn. J Pediatr 2012 ; 160 : 38–43.

Chapitre 28

Maladie des membranes hyalines

C. Chollat, P-H. Jarreau

Conduite à tenir devant une hémorragie pulmonaire

T. Pennaforte, L. Storme

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La maladie des membranes hyalines (MMH) est due à une insuffisance quantitative et qualitative en surfactant aboutissant à un déficit fonctionnel, à l'origine d'un collapsus alvéolaire. Se constituent ainsi des zones non aérées mais perfusées qui créent un shunt droit-gauche intra-pulmonaire et une hypoxémie. En termes de fonction respiratoire, les forces de rétraction élastique pulmonaire sont augmentées, traduites par un effondrement de la compliance, qui est responsable du fait que pour une même pression d'insufflation, l'inflation (le volume) du poumon lors d'une MMH est beaucoup plus faible que celle d'un poumon sain.

Le surfactant pulmonaire est constitué de lipides (essentiellement phospholipides) et de protéines spécifiques (encadré 28.1). Il est synthétisé par les pneumocytes II, stocké sous forme d'inclusions lamellaires et sécrété à la naissance, où sa principale fonction est de diminuer la tension de surface alvéolaire, générée par l'établissement d'une interface eau/air. La diminution de la tension de la surface assure le maintien d'une capacité résiduelle fonctionnelle, réduit le travail respiratoire, et optimise les échanges gazeux.

À côté de ces propriétés purement mécaniques, le surfactant a également un rôle dans l'homéostasie alvéolaire et protège l'alvéole de l'arrivée de protéines sériques qui, pour certaines, inactivent le surfactant. Une MMH qui a évolué n'est donc pas seulement un problème mécanique.

ENCADRÉ 28.1 **Composition du surfactant pulmonaire**

Le principal phospholipide du surfactant pulmonaire est la dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC), qui compte une partie hydrophile, la choline, et une partie hydrophobe constituée de deux molécules d'acide palmitique. D'autres phospholipides et des lipides neutres sont également présents mais en moindre quantité.

À côté de ces lipides sont présentes des protéines spécifiques (SP-A, SP-B, SP-C et SP-D), qui représentent deux à cinq pour cent du surfactant. Les protéines hydrophobes SP-B et SP-C, sont sécrétées avec les phospholipides, et ont pour fonction d'accélérer l'adsorption des phospholipides à l'interface air/liquide, de stabiliser le film phospholipidique lors des contraintes subies à chaque cycle de compression-décompression, et de protéger le matériel tensioactif de l'effet inhibiteur des protéines sériques. Leur déficit peut perturber gravement les capacités fonctionnelles du surfactant (voir chapitre 39). Les protéines hydrophiles SP-A et SP-D sont des lectines, qui appartiennent à la sous-famille des collectines. Elles interviennent essentiellement dans l'immunité non spécifique du poumon.

Le diagnostic

L'épidémiologie, les facteurs de risque

L'âge gestationnel est important : la MMH survient préférentiellement chez le prématuré et son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. En l'absence de maturation pulmonaire fœtale par les corticoïdes, elle est de l'ordre de 80 % chez le nouveau-né d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines. Certaines circonstances favorisent sa survenue : anoxie périnatale, retard de croissance intra-utérin (au moins avant 29 semaines), naissances multiples, mère diabétique, hémorragie fœto-maternelle. D'autres ont un effet protecteur : sexe féminin, peau noire.

La clinique

La MMH réalise un tableau typique de détresse respiratoire aiguë du prématuré caractérisée par :

- la précocité de la détresse, habituellement sans intervalle libre ;
- le geignement expiratoire audible à distance, témoignant d'un important freinage glottique.

Les signes de lutte, classiquement importants, peuvent manquer chez le grand prématuré.

La radiologie

Le cliché de thorax montre trois sortes de signes témoignant du collapsus alvéolaire :

- les opacités diffuses, bilatérales et symétriques sous forme de micro-granité, avec au maximum une hépatisation rendant indiscernables les bords du cœur ;
- le bronchogramme aérien qui, pour avoir une bonne valeur diagnostique, doit porter sur les bronches périphériques ;
- la diminution du volume pulmonaire, qui peut être masquée par la mise en place précoce d'une PEP ou d'une PPC.

L'importance des signes radiologiques dépend de l'âge de l'enfant au moment du cliché, de la gravité de la maladie, de la mise en route du traitement.

La biologie

Les gaz du sang objectivent initialement, dans les formes de gravité moyenne, une hypoxémie pure directement liée au shunt intra-pulmonaire. Dans les formes graves d'emblée, ou lorsque l'enfant se fatigue en ventilation

spontanée (en particulier le grand prématuré), apparaît une hypercapnie éventuellement associée à une acidose métabolique.

L'évaluation de la maturation pulmonaire peut être faite avant la naissance, sur du liquide amniotique, ou après la naissance, sur prélèvement trachéal mais est peu réalisée en pratique.

L'évolution, les complications

L'évolution

Sans traitement par surfactant exogène, on note une aggravation progressive des signes respiratoires et de l'oxygéno-dépendance pendant 24 à 48 heures, puis une stabilisation jusqu'aux environs de la 72e heure, enfin une amélioration rapide, parfois brutale (« virage »), entre le troisième et le sixième jour.

Après surfactant exogène, instillé par voie endotrachéale, on constate un effet immédiat souvent spectaculaire, avec une amélioration très précoce, en quelques minutes, des échanges gazeux. Certains enfants ne répondent pas, ou pas bien.

Les complications

Les complications respiratoires peuvent être :

- des épanchements gazeux intra-thoraciques ;
- des surinfections broncho-pulmonaires ;
- une évolution vers une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP).

Devant une MMH qui évolue de manière non satisfaisante ou une réaggravation rapide, il faut évoquer une persistance du canal artériel (voir chapitre 52) qui peut parfois se manifester par une hémorragie pulmonaire massive (figure 28.1).

Enfin, **une rétinopathie du prématuré et des complications neurologiques** peuvent survenir.

Le traitement

Il revêt les caractéristiques suivantes :

- préventif : corticothérapie anténatale ;
- symptomatique : ventilation endotrachéale avec PEP ou PPC nasale (voir chapitres 40 et 41) ;
- étiologique : administration de surfactant exogène qui sera développée ici.

Les différents surfactants exogènes (SE)

Il existe deux types de SE :

- les SE naturels d'origine animale purifiés à partir de broyats de poumons ou de lavage broncho-alvéolaire, extraits de poumons de bœuf (Survanta®), de veau (Infasurf®), ou de porc (Curosurf®). Tous ces surfactants naturels ont des concentrations en phospholipides supérieures à 80 % et contiennent les protéines SP-B et SP-C, mais pas les protéines SP-A et SP-D ;
- les SE artificiels : ceux d'ancienne génération sont dépourvus de protéines. Ils ne sont plus utilisés, au moins en France. Les SE artificiels de nouvelle génération comprennent des protéines ou peptides qui reproduisent les propriétés des protéines hydrophobes SP-B et SP-C. Citons le *Lucinactant* (ou *KL4*), constitué par l'addition d'un peptide synthétique mimant ou reproduisant un domaine actif de SP-B et qui est autorisé par la FDA, le *Lusupultide* ou *rSP-C surfactant* qui contient une SPC recombinante et le *CHF 5633* de Chiesi, qui contient des analogues des protéines B et C, en phase d'essai clinique actuellement.

L'efficacité

L'efficacité des SE a enfin été évaluée par plusieurs dizaines d'essais randomisés contrôlés. Globalement, les effets des SE sont les suivants :

- la mortalité est diminuée d'environ 40 % ;
- les pneumothorax et emphysème interstitiel sont diminués d'environ 50 % ;
- le nombre de survivants sans DBP est augmenté ;
- la morbidité non respiratoire (persistance du canal artériel, digestive [ECUN], neurologique, et rétinienne) n'est pas modifiée.

Les modes d'administration et les effets secondaires

Les SE sont administrés directement dans la trachée en suivant les recommandations propres à chacun d'entre eux. Une administration rapide permettrait une distribution plus homogène. La voie d'administration peut être :

- classiquement la sonde d'intubation (SIT) dont il est préférable (en dehors d'une administration prophylactique) d'avoir vérifié la position par une radiographie du thorax :
  - soit en passant une sonde d'aspiration ou gastrique connectée à une seringue remplie de la quantité nécessaire de surfactant ;
  - soit en utilisant des SIT à canalicules latéraux, permettant de ne pas interrompre la ventilation ;

- actuellement se développent les **administrations sans intubation** (méthodes MIST « *minimally invasive surfactant therapy* » ou LISA « *less invasive surfactant administration* ») qui peuvent être réalisées alors que l'enfant est en CPAP nasale, et qui tendent à se substituer à la méthode INSURE (INtubation SURfactant Extubation) qui nécessite une intubation. Ces méthodes utilisent des cathéters fins (2,5 à 5 F) introduits directement dans la trachée sous laryngoscope. La nature du cathéter peut varier suivant les études et les équipes (de la sonde gastrique à la sonde d'aspiration endotrachéale en passant par le cathéter vasculaire).

Le but de l'ensemble de ces approches est de ne pas intuber, donc de limiter la durée de ventilation mécanique endotrachéale au profit d'une mise sous CPAP. Sur les premiers essais randomisés, il y a une diminution du recours à une ventilation mécanique dans les trois premiers jours de vie et de la durée globale en cours d'hospitalisation. Les effets sur la DBP restent à être démontrés.

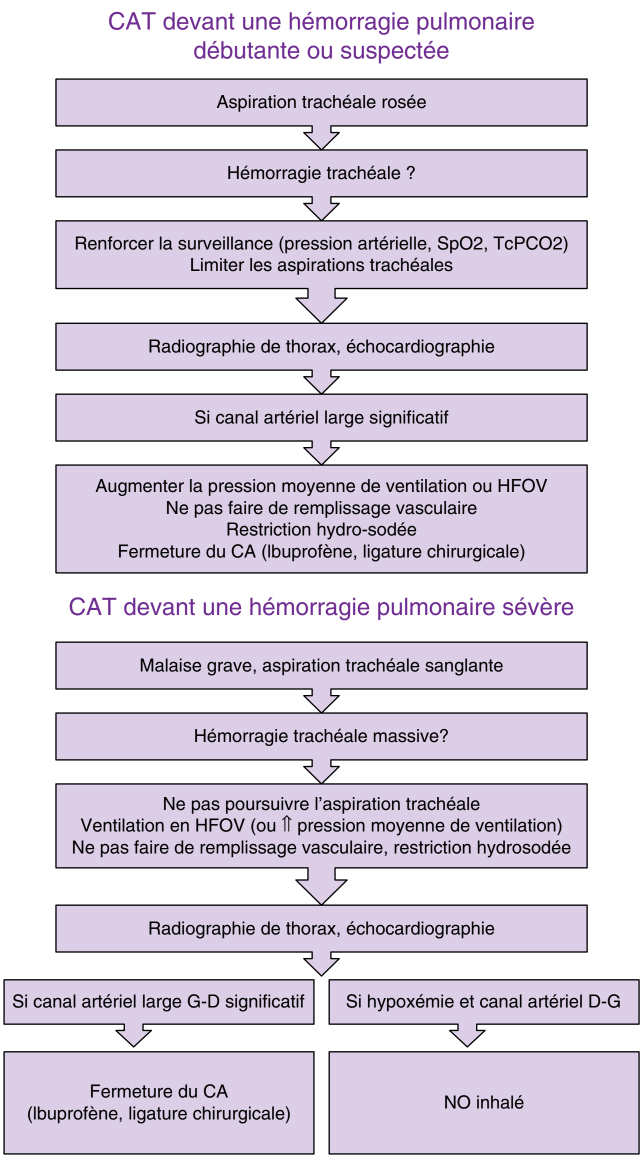


Figure 28.1

Conduite à tenir devant une hémorragie pulmonaire.
T. Pennaforte et L. Storme

L'efficacité de l'instillation est dépendante de la dose administrée. La posologie optimale recommandée pour la première instillation est de 200 mg/kg de phospholipides pour le *poractant*. En cas d'inefficacité ou d'efficacité partielle dans les heures suivant la première instillation, une deuxième instillation de 100 mg/kg est recommandée. Le bénéfice d'une ou plusieurs doses supplémentaires n'est pas démontré, et l'indication d'un retraitement au-delà de la deuxième dose doit être discuté au cas par cas.

Dans moins de cinq pour cent des cas, l'administration du SE est suivie d'une bradycardie ou d'un accès de cyanose, manifestations d'une obstruction temporaire de la sonde d'intubation ou d'une réaction vagale. Avec les SE naturels, l'augmentation très rapide de la compliance après instillation impose une surveillance continue de la saturation, du volume courant mesuré, et des PO_2 et PCO_2 transcutanées. Les paramètres de ventilation, notamment la FiO_2, la pression maximale et le temps inspiratoire, doivent être adaptés aux modifications très rapides de la mécanique respiratoire.

L'administration prophylactique d'un SE en salle de naissance ne semble plus avoir d'indication, compte tenu d'essais récents qui ont mis en évidence l'importance de l'application précoce d'une PPC nasale dans la prise en charge de la MMH.

Les recommandations européennes actuelles sont donc en cas de MMH :

- l'administration très précoce d'une CPAP par voie nasale ;
- une administration curative précoce du surfactant ;
  - soit en salle de naissance chez les plus immatures dont la mère n'a pas reçu de corticoïdes et qui présentent une détresse respiratoire ;
  - soit lorsque l'enfant a besoin d'une $FiO_2 > 30$ % avant 26 SA, ou > 40 % après 26 SA.

Quoi qu'il en soit, la précocité de l'administration reste un enjeu important pour éviter l'arrivée dans la lumière alvéolaire d'une trop grande quantité de protéines plasmatiques inhibitrices du surfactant.

Les stratégies ventilatoires associées

Les SE, initialement conçus et produits pour un usage exclusif en néonatologie, sont, avec la corticothérapie anténatale, la thérapeutique la mieux évaluée dans cette discipline. Aujourd'hui, les indications et la stratégie d'utilisation sont

bien codifiées, et les axes de recherche portent surtout sur les synergies entre le surfactant et la prise en charge ventilatoire. Par exemple, le bénéfice, en termes de prévention de la DBP, de l'association SE-ventilation à haute fréquence par oscillations, est discuté. La ventilation à haute fréquence associée à l'administration d'un surfactant naturel réduit le recours à des instillations supplémentaires. La recherche clinique s'oriente aujourd'hui vers l'évaluation du bénéfice, toujours en termes de réduction de l'incidence de la DBP, de l'administration du SE en association avec la PEP nasale.

Pour en savoir plus

Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2015; 5 CD 000144.

Aguar M, Nuñez A, Cubells E, Cernada M, Dargaville PA, Vento M. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants. Early Hum Dev 2014; 90(Suppl 2) : S57–9.

Ketko AK, Donn SM. Surfactant-associated proteins: structure, function and clinical implications. Curr Pediatr Rev 2014; 10 : 162–7.

Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In : Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Neonatal-perinatal Medicine. Philadelphia : Mosby Elsevier; 2006. p. 1097–107.

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; 14 : 3 CD000510.

Sinha S, Lacaze-Masmonteil T. Valls et al. A randomized, controlled trial of Lucinactant versus Poractant alpha in very premature infants at high risk of respiratory distress syndrome. Pediatrics 2005; 115 : 1030–8.

Chapitre 29

Détresse respiratoire sévère et hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP)

L. Storme, E. Aubry, D. Sharma, A. Houeijeh, S. Mur, T. Rakza

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Une détresse respiratoire sévère se définit par une hypoxémie et/ou une hypercapnie qui nécessitent des besoins en O_2 et ventilatoires élevés (FiO_2 > 60 %, pression moyenne > 15 cm H_20). Elle traduit l'existence d'un shunt veino-artériel droit-gauche important, encore appelé admission veineuse. Du sang artériel est contaminé par du sang veineux, causant une hypoxémie. En période néonatale, le shunt peut être intra- et/ou extra-pulmonaire. Le shunt extra-pulmonaire est associé à une hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP). Dans ce cas, le shunt peut se situer à l'étage auriculaire et/ou au niveau du canal artériel. Il est essentiel de déterminer l'origine de l'hypoxémie pour adapter le traitement, parce que les stratégies thérapeutiques diffèrent en fonction de la localisation préférentielle du shunt. Ainsi, dans le cas d'un shunt intra-pulmonaire, c'est une stratégie de recrutement alvéolaire qui est à privilégier, alors qu'un recrutement vasculaire est nécessaire pour traiter une HTAPP.

Le NO inhalé a une place importante dans la prise en charge des formes sévères d'HTAPP. Néanmoins, le NO inhalé ne représente qu'un élément de la stratégie globale de traitement des détresses respiratoires sévères.

Physiopathologie de la détresse respiratoire sévère

Le shunt intra-pulmonaire

Lorsque des territoires alvéolaires sont perfusés alors qu'ils ne sont pas ventilés, du sang artériel pulmonaire (sang veineux) traverse ces territoires et contamine du sang artérialisé. Ce shunt droit-gauche intra-pulmonaire est responsable d'une hypoxémie (figure 29.1). Le shunt intra-pulmonaire survient lorsque des espaces aériens distaux sont dérecrutés du fait d'un déficit quantitatif en surfactant, d'une dégradation du surfactant, ou d'un œdème pulmonaire.

Théoriquement, deux moyens existent pour réduire le shunt intra-pulmonaire : 1) recruter les territoires atélectasiés ; ou 2) réduire la perfusion des territoires dérecrutés. Pour limiter le débit de shunt intra-pulmonaire, il faudra soit accentuer la vasoconstriction des zones mal ventilées, soit augmenter la perfusion des zones bien ventilées. L'excès de débit dans ces territoires se fait alors au détriment des zones mal ventilées (vol vasculaire), ce qui réduit le shunt intra-pulmonaire (figure 29.1).

Le tonus des vaisseaux artériolaires pulmonaires dépend en partie des pressions partielles d'O_2. Lorsqu'une alvéole

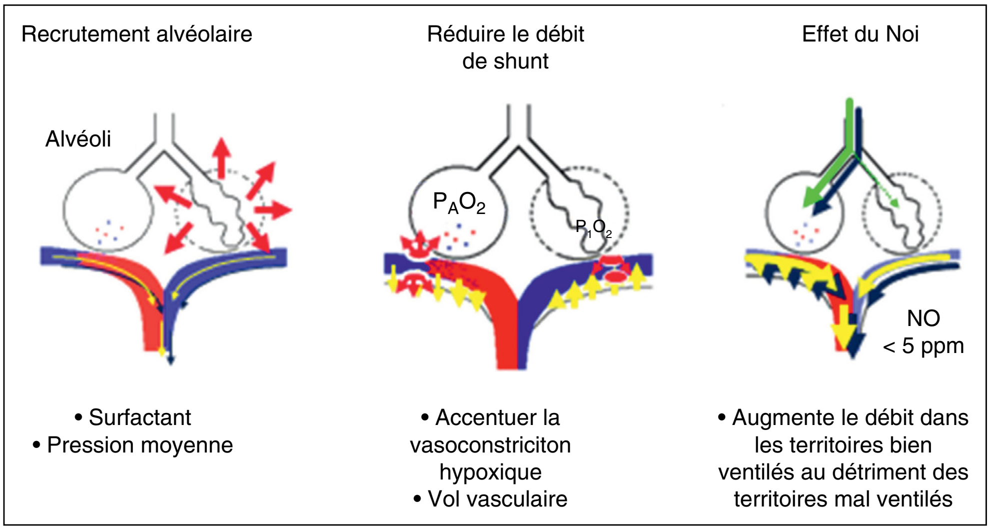


Figure 29.1

Le shunt intra-pulmonaire.

Du sang veineux contamine le sang artérialisé et cause une hypoxémie. La sévérité de l'hypoxémie est proportionnelle au débit du shunt. Le principe du traitement est donc de limiter le débit de shunt droit-gauche. La première étape sera de recruter les territoires atélectasiés (panel 1). Les facteurs qui favorisent la vasoconstriction des territoires atélectasiés (acidose) réduisent aussi le shunt intra-pulmonaire (panel 2). Le NO inhalé à faible concentration (< 5 ppm) induit une vasodilatation des territoires bien ventilés et une augmentation de la perfusion de ces territoires au détriment des territoires atélectasiés, facteur de réduction du shunt intra-pulmonaire (panel 3).

est mal ventilée, la PO_2 diminue, ce qui vasoconstricte l'artériole adjacente. Cette vasoconstriction hypoxique est un mécanisme qui limite le shunt intra-pulmonaire en cas de dérecrutement alvéolaire. La vasoconstriction hypoxique dépend du pH. En cas d'acidose, ce réflexe est potentialisé. Il est aboli en alcalose. Ainsi, l'acidose améliore la fonction pulmonaire en cas de shunt intra-pulmonaire. À l'inverse, l'alcalose et les médicaments vasodilatateurs altèrent la fonction pulmonaire en cas de shunt intra-pulmonaire. De la même façon, les traitements qui augmentent le débit cardiaque sont susceptibles d'augmenter le débit de shunt intra-pulmonaire, et donc d'altérer la fonction pulmonaire.

Le shunt extra-pulmonaire

L'adaptation cardio-circulatoire à la naissance peut être mise en échec pour des raisons multiples. L'HTAPP qui en résulte est associée à un shunt droit-gauche par le canal artériel et le foramen ovale, responsable d'une hypoxémie (figure 29.2).

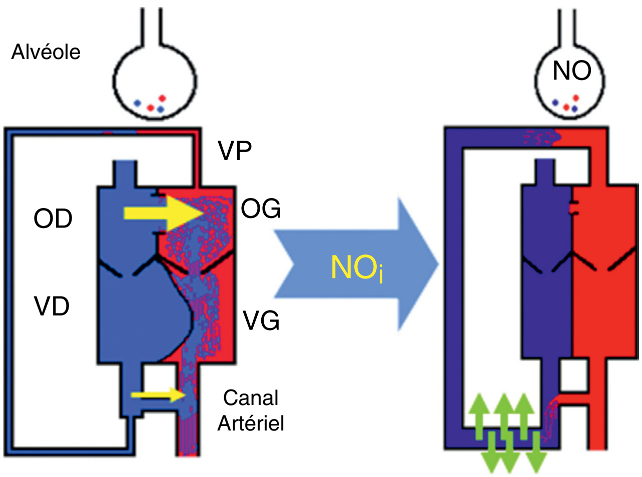


Figure 29.2

Le shunt extra-pulmonaire.
L'HTAPP résulte d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). Le canal artériel lorsqu'il est largement perméable permet de décharger le ventricule droit (VD) (panel 1). Les pressions artérielles pulmonaires (PAP) sont alors de niveaux systémiques. Lorsque le canal est restrictif, les pressions pulmonaires peuvent atteindre des niveaux supérieurs aux pressions aortiques (HTAP « supra-systémique »). Les pressions systoliques du VD sont alors aussi supérieures à la pression aortique (= pression coronaire) et à la pression du VD avec deux conséquences : 1) le VD n'est alors perfusé par les coronaires que pendant la période diastolique, facteur d'ischémie myocardique ; 2) le VD comprime le VG et gêne le remplissage diastolique du VG (= dysfonction diastolique du VG) (panel 1). Le NO inhalé dilate spécifiquement les vaisseaux pulmonaires (recrutement vasculaire), responsables d'une augmentation du débit pulmonaire (panel 2).

Dans les situations d'HTAPP avec shunt droit-gauche par le canal artériel, l'impact de l'hypoxémie sur l'oxygénation tissulaire est probablement modeste tant que la SpO_2 des territoires pré-ductaux (oxygénation cérébrale) est supérieure à 80 %, et tant que la fonction cardiaque est adéquate, sous réserve que la concentration en hémoglobine est normale. C'est ainsi que l'hypoxémie au cours de la vie fœtale (SpO_2 entre 60 et 75 %) ou au cours des cardiopathies congénitales cyanogènes ne s'accompagne pas d'hypoxie tissulaire, tant que la fonction cardiaque est correcte. Néanmoins, l'HTAPP s'accompagne fréquemment d'une altération de la fonction cardiaque à la fois gauche (baisse du retour veineux pulmonaire, donc des pressions de remplissage et du débit aortique) et droite du fait de l'HTAPP (figure 29.2). La défaillance cardiaque droite survient lorsque le canal artériel devient restrictif et limite la voie de décharge du VD. La défaillance cardiaque droite altère le remplissage diastolique du VG, facteur supplémentaire de diminution du débit du VG. Le bas débit aortique diminue la délivrance tissulaire en O_2, ce qui implique une augmentation de l'extraction tissulaire en O_2 pour maintenir la consommation d'O_2. Le corollaire en est une chute de la pression partielle en O_2 dans le secteur veineux et donc dans les vaisseaux pulmonaires. Or, le tonus vasculaire pulmonaire est dépendant de l'environnement en O_2 des vaisseaux artériolaires. La baisse de la PvO_2 est donc un facteur aggravant de l'HTAPP.

Au total, les conséquences circulatoires de l'HTAPP sur la mortalité sont probablement plus importantes que les conséquences de l'HTAPP sur la PaO_2. En d'autres termes, plutôt que de s'efforcer de normaliser la SpO_2, l'objectif sera d'optimiser la fonction circulatoire. Il est donc essentiel d'évaluer et de traiter efficacement les conséquences hémodynamiques de l'HTAPP.

Ainsi, la stratégie thérapeutique de l'HTAPP vise à réduire les résistances vasculaires pulmonaires et à soutenir la fonction cardio-circulatoire. Le stress et la douleur augmentent les résistances vasculaires pulmonaires par activation des récepteurs α_1-adrénergiques. L'acidose est aussi un facteur d'augmentation du tonus vasculaire pulmonaire. La surdistension pulmonaire peut comprimer les vaisseaux pulmonaires et altérer la vasodilatation pulmonaire. Certains médicaments sont susceptibles d'accentuer la vasoconstriction pulmonaire, comme la dopamine. Le NO inhalé est un vasodilatateur pulmonaire spécifique : il augmente le débit pulmonaire et réduit les pressions artérielles pulmonaires.

Comment déterminer le mécanisme essentiel de la détresse respiratoire ?

Les stratégies thérapeutiques pour traiter un shunt intra-pulmonaire et un shunt extra-pulmonaire diffèrent, voire s'opposent, sur de nombreux points. Il est donc nécessaire de déterminer la composante dominante d'une hypoxémie pour optimiser la prise en charge. Elle se recherche par l'analyse de : **1) l'anamnèse ; 2) l'examen clinique ; 3) la radiographie de thorax ; 4) l'échocardiographie**.

Une prématurité ou une maladie des membranes hyalines sont les terrains pour le shunt intra-pulmonaire, alors que l'hypoplasie pulmonaire (hernie diaphragmatique congénitale, rupture prolongée de la poche des eaux) oriente plutôt vers un shunt extra-pulmonaire. La détresse respiratoire au cours de l'infection ou de l'inhalation méconiale peut résulter d'un ou des deux mécanismes.

L'hypoxémie du shunt intra-pulmonaire est relativement stable, fluctuant avec le degré du recrutement pulmonaire. L'évolution est lente (horaire). Il n'y a pas de différence de saturation artérielle en O_2 entre les zones pré- et post-ductales. À l'opposé, **l'hypoxémie du shunt extra-pulmonaire** est éminemment instable et fluctuante (minutes). Il existe habituellement un gradient de saturation artérielle en O_2 entre les zones pré- et post-ductales (figure 29.2).

La radiographie de thorax montre un poumon « dérecruté », blanc et petit – aspect de gros cœur – lorsqu'il existe un shunt intra-pulmonaire. Le poumon apparaît « hyperclair » en cas d'HTAPP.

C'est habituellement l'échocardiographie Doppler qui permet d'affirmer le type dominant de shunt.

Au cours du shunt extra-pulmonaire, on retrouve les signes écho-cardiographiques d'HTAP (voir aussi chapitre 50) tels que shunt bidirectionnel ou droit-gauche par le canal artériel, aplatissement du septum interventriculaire, voire inversion de la courbure septale, et régurgitation tricuspide à haute vélocité. La vélocité du flux sanguin à travers le canal artériel permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire. Ces signes d'HTAP s'accompagnent de **signes de défaillance cardiaque droite** – ventricule droit dilaté peu contractile – **et de défaillance cardiaque gauche**. Le ventricule gauche apparaît comprimé par le ventricule droit et les vélocités moyennes du flux sanguin dans l'aorte descendante isthmique sont diminuées ($<$ 0,20 m/s) voire rétrogrades (perfusion par l'artère pulmonaire).

Au cours du shunt intra-pulmonaire, le shunt par le canal artériel est gauche-droit, la vélocité moyenne dans l'artère pulmonaire gauche est normale ou augmentée ($>$ 0,3 m/s). **Il n'existe pas de signe de défaillance cardiaque droite.**

La stratégie thérapeutique dépend du mécanisme de l'hypoxémie

En cas de shunt intra-pulmonaire

Il est nécessaire de **recruter les territoires atélectasiés**. Dans le cas d'une maladie des membranes hyalines, c'est l'administration de surfactant exogène qui sera prioritaire. Le paramètre ventilatoire qui favorise le recrutement alvéolaire est la pression moyenne. La ventilation haute fréquence par oscillation est la technique la plus adaptée pour augmenter la pression moyenne tout en limitant le baro/volotraumatisme. Le recrutement adéquat s'évalue sur les besoins en O_2 ($<$ 30 %) et sur la radiographie de thorax (entre sept et huit espaces intercostaux antérieurs visibles sur le cliché de face). Une FiO_2 $<$ 30 % est le témoin d'une réduction du shunt intra-pulmonaire, donc d'un recrutement suffisant. Dès que la FiO_2 est $<$ 30 %, la pression moyenne de ventilation est progressivement réduite pas à pas.

Par ailleurs, l'acidose respiratoire modérée ($PaCO_2$ comprise entre 50 et 60 mmHg, voire plus en dehors la période néonatale immédiate – exemple SDRA viral à trois semaines de vie) contribue à accentuer la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, ce qui diminue la perfusion des territoires atélectasiés, et le degré de l'hypoxémie. La pathologie alvéolaire bénéficie habituellement d'une restriction hydro-sodée.

L'indication de médicaments vasoactifs sera limitée aux situations cliniques accompagnées de défaillance circulatoire argumentée (pas de perfusion systématique). Les **aspirations endotrachéales** ne doivent pas être systématiquement effectuées à heures régulières, mais **uniquement à la demande** (réduction du volume courant, fluctuations de la courbe de débit), pour ne pas accentuer le dérecrutement alvéolaire. Enfin, la position ventrale est susceptible d'améliorer l'oxygénation.

En cas de shunt extra-pulmonaire

Il convient de **rechercher et prévenir les facteurs favorisants de l'HTAPP**. Les facteurs de stress – bruit, stimulation tactile, aspiration trachéale, piqûre au talon… – doivent

être limités au strict nécessaire. Une analgésie sera adaptée en fonction de l'évaluation d'un score de douleur/inconfort. La surdistension pulmonaire est un autre facteur de réduction du débit pulmonaire. Elle peut survenir lorsque la pression moyenne de ventilation est élevée, alors que le poumon n'est pas recrutable (situations fréquentes au cours des mal-adaptations à la vie extra-utérine des enfants porteurs de hernie diaphragmatique ou nés dans un contexte de rupture prolongée des membranes). La polyglobulie, qui augmente les pressions artérielles pulmonaires par l'hyperviscosité, sera traitée par un mini-échange sang-sérum physiologique. **L'acidose sera corrigée (cible de pH : 7,35–7,40), qu'elle soit d'origine respiratoire ou métabolique**, et tant que l'hypoxémie est sévère.

La ventilation mécanique sera rapidement adaptée pour **maintenir une valeur de SpO_2 pré-ductale comprise entre 85 et 95 %, et une valeur de $PaCO_2$ entre 45 et 55 mmHg**. La SpO_2 post-ductale est donc habituellement plus basse que la SpO_2 pré-ductale. La normalisation de la SpO_2 post-ductale nécessitera de réduire le shunt droit-gauche par le canal artériel, donc de réduire le niveau de l'HTAP. Pour y parvenir, l'hyperventilation afin d'obtenir une alcalose respiratoire a été proposée, jusqu'à ce que des travaux aient montré que cette approche était responsable de lésions de baro/volotraumatisme telles que pneumothorax et dysplasie broncho-pulmonaire.

Le **NO inhalé** est actuellement recommandé pour les enfants porteurs d'une HTAPP. Il améliore le devenir des enfants hypoxémiques à terme ou proches du terme en réduisant le risque de décès ou le recours à l'ECMO. L'oxygénation s'améliore chez environ la moitié des enfants traités par NO inhalé. Le NO est administré via la branche inspiratoire du circuit du ventilateur. Les concentrations recommandées pour traiter l'HTAPP sont comprises entre 10 et 20 ppm.

L'expression clinique habituelle d'une HTAPP du nouveau-né consiste en une hypoxémie réfractaire instable avec gradient pré- et post-ductal de SpO_2. Elle s'accompagne souvent d'une **hypotension artérielle systémique, voire d'un état de choc « obstructif »**, dont les signes cliniques et biologiques sont non spécifiques : teint gris, tachycardie, temps de recoloration cutanée supérieur à trois secondes, oligurie, hypotension artérielle, acidose lactique. Ce sont les signes écho-cardiographiques qui permettent de porter le diagnostic (voir plus haut). **La priorité de la prise en charge n'est pas de normaliser la SpO_2 post-ductale, mais d'optimiser l'état circulatoire de ces enfants.** La survenue d'une hypotension artérielle systémique associée ou non à des signes d'état de choc est fréquente au cours de l'HTAPP. La particularité de l'hypotension artérielle systémique dans cette situation est qu'elle s'accompagne souvent d'une aggravation de l'hypoxémie pour les raisons suivantes : 1) l'hypotension systémique est liée à une réduction du débit pulmonaire, donc du retour veineux pulmonaire et de la pré-charge du VG, ce qui correspond à la survenue ou à l'aggravation d'un choc obstructif ; 2) le débit pulmonaire est proportionnel au gradient de pression entre l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche. Lorsque le canal artériel est largement perméable, les pressions artérielles pulmonaires (PAP) et systémiques (PAo) ont des valeurs très proches (comme pendant la vie fœtale) puisque les deux artères communiquent largement. Les PAP et PAo varient donc de façon parallèle. Lorsque la PAo chute, la PAP diminue de façon similaire. Une réduction de la PAo est donc responsable d'une diminution du débit pulmonaire, et donc de l'oxygénation, au cours des situations d'HTAPP avec canal artériel largement perméable (ce qui est souhaitable pour prévenir la survenue d'une HTAP supra-systémique). **Un niveau de pression artérielle systémique minimal doit donc être maintenu au cours de l'HTAPP**. Le traitement d'une hypotension artérielle systémique dépend de sa cause. Il est donc essentiel d'en comprendre le mécanisme (chapitre 48).

L'oxygénation extracorporelle (ECMO) permet d'assurer une oxygénation et une décarboxylation adéquate, de limiter le baro-volotraumatisme du poumon et d'améliorer la défaillance cardiaque droite. L'ECMO est indiquée lorsque l'hypoxémie persiste malgré une prise en charge médicale optimale. **Les critères d'un branchement sous ECMO sont les suivants :**

- SpO_2 pré-ductale < 80 % alors que la pression inspiratoire est > 28 cm H_2O (ou pression moyenne > 15 cm H_2O en HFO) ;
- HTAPP et insuffisance circulatoire résistantes au traitement médical ;
- AG > 34 semaines ;
- poids de naissance > 2 kg.

En cas de shunt à la fois intra- et extra-pulmonaire

Cette situation peut être observée au cours de diverses pathologies pulmonaires comme l'inhalation méconiale, l'infection materno-fœtale, ou la maladie des membranes hyalines à terme.

Dans ces conditions, le **recrutement pulmonaire est un préalable** à une prise en charge efficace de l'HTAPP. L'HTAPP est en partie liée à la vasoconstriction pulmonaire hypoxique des territoires atélectasiés. Par ailleurs, le NO inhalé ne peut pas atteindre sa cible – les vaisseaux pulmonaires vasoconstrictés – lorsque les poumons sont dérecrutés. Enfin, pour des raisons strictement mécaniques, les résistances vasculaires pulmonaires s'élèvent avec la réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle.

Conclusion

La détresse respiratoire sévère du nouveau-né traduit un shunt intra- et/ou extra-pulmonaire. Sa prise en charge requiert d'en déterminer le mécanisme dominant.

Pour en savoir plus

Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 166 : 911–5.

Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborght M, Storme L. Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus (PDA): Effects of dopamine. J Pediatr 2008 ; 153 : 345–9.

Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database System Rev 2006 ; 4 : CD 000399.

Houfflin Debarge V, Sicot B, Jaillard S, et al. Mechanisms of pain-induced pulmonary vasoconstriction: Experimental study in fetal lambs. Anesth Analg 2007 ; 104 : 799–806.

Kinsella JP. Inhaled NO in term newborns. Early Human Dev 2008 ; 84 : 709–16.

Chapitre 30

Le syndrome d'inhalation méconiale

E. Lopez

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Définition

Un syndrome d'inhalation méconiale (SIM) est défini par une détresse respiratoire chez un enfant né dans un contexte de liquide amniotique méconial (LAM), dont la symptomatologie respiratoire ne peut pas être expliquée par une autre cause (pneumonie, pneumothorax, trouble de résorption, hypertension artérielle pulmonaire persistante [HTAPP]) et dont l'aspect radiologique est compatible.

L'épidémiologie

Une naissance dans un contexte de LAM est une situation fréquente puisqu'elle représente environ 8 % des naissances en France. Parmi ces enfants, 5 à 12 % développeront un SIM. Il s'agit d'une pathologie pouvant nécessiter une réanimation : les enfants qui présentent un SIM et qui nécessitent d'être intubés et ventilés représentent 0,44/1000 des naissances vivantes en France. Le SIM est responsable de complications importantes avec un taux de pneumothorax de 15 à 20 % et un taux de mortalité de 4 à 7 %.

La physiopathologie

L'émission de méconium pendant la vie fœtale est favorisée par l'hypoxie et la maturation fœtales. Il s'agit donc d'une pathologie touchant préférentiellement le nouveau-né post-terme. L'inhalation est provoquée par des mouvements respiratoires ou des gasps, in utero ou à la naissance.

Le méconium est responsable :

- d'une **obstruction des voies aériennes**, du fait de sa teneur élevée en mucines qui le rendent très adhérent à la muqueuse respiratoire. Des **troubles de la ventilation** peuvent apparaître à type d'atélectasie (responsable d'anomalies du rapport ventilation/perfusion) ou d'emphysème pulmonaire (responsable de pneumothorax);
- d'une **réaction pro-inflammatoire** pulmonaire responsable d'une fuite capillaire et d'une HTAP ;
- d'une **altération du surfactant pulmonaire** par une toxicité directe des constituants du méconium sur le surfactant et les pneumocytes II mais également par l'effet des cytokines pro-inflammatoires et de la fuite protéique (figure 30.1).

L'hypoxémie dans un SIM est secondaire :

- au shunt intra-pulmonaire induit par les lésions parenchymateuses pulmonaires;
- au shunt extra-pulmonaire induit par l'HTAPP et le shunt droit-gauche par le canal artériel.

Les facteurs de risque

Les facteurs de risque de SIM en cas de naissance dans un contexte de LAM sont : un LAM épais, des anomalies du rythme cardiaque fœtal, la réalisation d'une césarienne, un pH bas, un score d'Apgar bas. Ces situations sont donc prédictives d'une réanimation en salle de naissance.

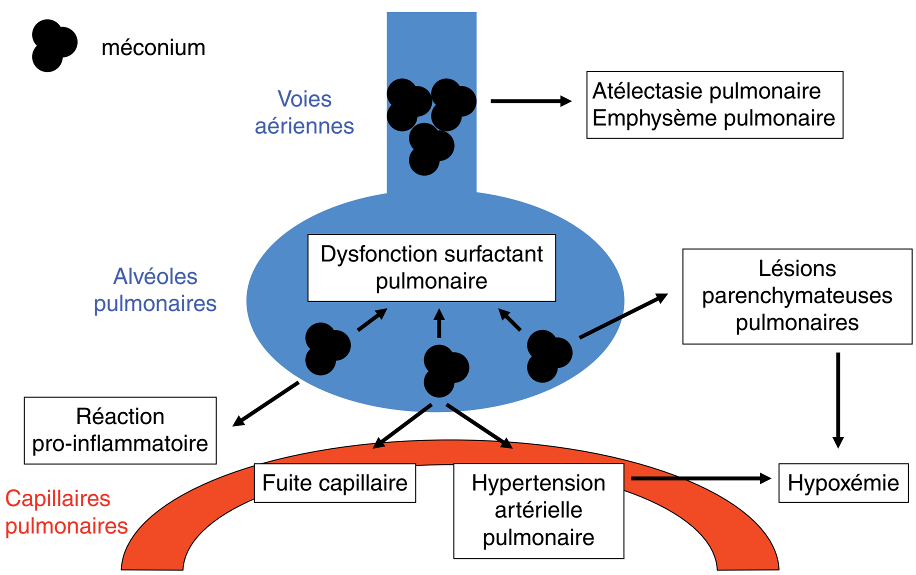


Figure 30.1
Physiopathologie du syndrome d'inhalation méconiale.

Le diagnostic

Le diagnostic clinique

La détresse respiratoire est de gravité variable. La sévérité du SIM n'est pas liée uniquement à la présence de méconium dans les voies aériennes et les alvéoles pulmonaires mais est principalement due au contexte d'asphyxie périnatale, d'infection materno-fœtale ou d'HTAP liés à l'inhalation méconiale.

Le diagnostic radiologique

Sur la radiographie thoracique, on note un aspect typique d'**opacités alvéolaires en mottes** bilatérales. Une atélectasie lobaire ou segmentaire, un emphysème pulmonaire ou un pneumothorax peuvent également être mis en évidence. L'aspect radiologique n'est pas toujours corrélé à la sévérité du tableau clinique.

Le diagnostic échographique

Une échocardiographie devant une hypoxémie réfractaire permettra de faire le **diagnostic d'HTAPP** : fuite tricuspide, ventricule droit globuleux, septum interventriculaire plat ou convexe, shunt bidirectionnel ou droit-gauche au niveau du canal artériel.

La prévention en salle de naissance

La surveillance obstétricale

Le changement des pratiques obstétricales durant ces 20 dernières années a permis une diminution de l'incidence des SIM notamment par une réduction des naissances post-termes et une meilleure surveillance du travail (rythme cardiaque fœtal et techniques complémentaires) pouvant conduire à des césariennes en urgence.

L'amnio-infusion

Cette pratique consiste à instiller dans la cavité amniotique du sérum physiologique ou une solution de Ringer lactate pendant l'accouchement par voie transcervicale en cas de LAM. Cette pratique a été abandonnée dans ce contexte du fait de son inefficacité dans la prévention du décès périnatal ou du SIM, au moins dans les pays à haut niveau de surveillance des grossesses et du travail.

L'aspiration oropharyngée avant le dégagement des épaules

Cette pratique consistait, en cas de naissance dans un contexte de LAM, à réaliser une aspiration de l'oro-pharynx du nouveau-né avant le dégagement des épaules. Cette technique, potentiellement dangereuse (car responsable d'apnée, de retard de prise en charge ou de traumatisme), n'a pas démontré son efficacité dans la prévention du SIM et a été abandonnée.

L'intubation systématique

Dans un contexte de LAM, si le nouveau-né est vigoureux (ventilation spontanée efficace, bon tonus musculaire, fréquence cardiaque > 100 cycles/minute), une intubation systématique pour réaliser une aspiration trachéale n'est pas nécessaire puisqu'elle ne permet pas de prévenir le SIM. Seule une aspiration oropharyngée sera réalisée. En revanche, si le nouveau-né est non vigoureux, une aspiration oropharyngée puis trachéale est préférable avant une ventilation au masque mais celle-ci ne doit pas être retardée si l'intubation n'est pas réalisable (figure 30.2).

La kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est utilisée par certaines équipes, mais son efficacité n'a pas été évaluée.

Les autres techniques

Les techniques de compression thoracique, de pression sur le cartilage cricoïde, de blocage de l'épiglotte, d'aspiration du liquide gastrique ou de lavage broncho-alvéolaire au sérum physiologique sont à proscrire car non efficaces et même délétères dans la prévention du SIM.

La prise en charge en réanimation néonatale

Le support respiratoire

L'oxygénothérapie, dans les formes modérées de SIM, a pour but de maintenir une SpO_2 suffisante (entre 92 et 95 %) pour prévenir l'HTAPP.

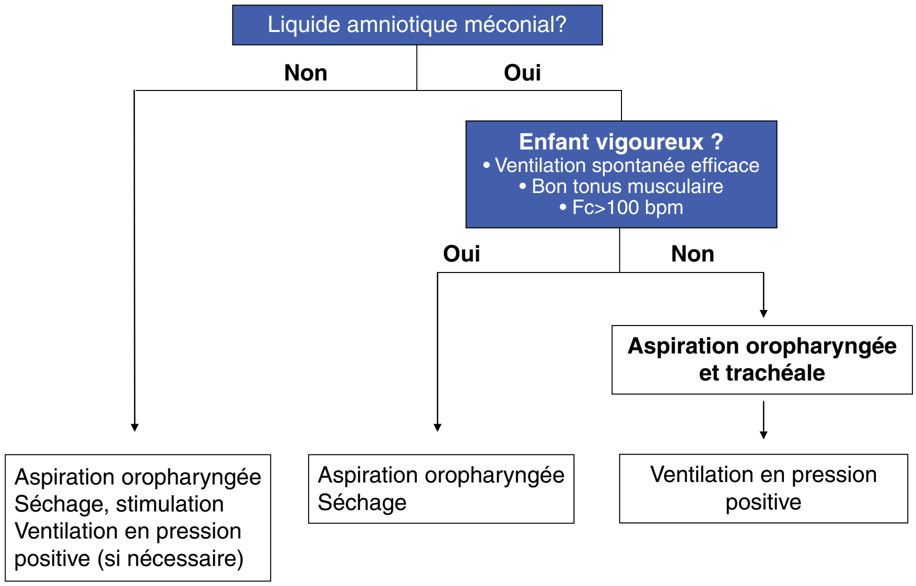


Figure 30.2

Schéma décisionnel d'aspiration trachéale dans un contexte de LAM.

La CPAP nasale n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les SIM et peut augmenter le risque de pneumothorax.

La ventilation mécanique conventionnelle est indiquée en cas d'hypoxémie ou d'acidose respiratoire favorisant les poussées d'HTAPP. Il faudra éviter la surdistension pulmonaire, pourvoyeuse de pneumothorax, de répercussion sur le débit sanguin cérébral et susceptible d'aggraver l'HTAPP. Les résistances pulmonaires pouvant être augmentées dans cette situation, une ventilation avec des temps inspiratoires longs et une fréquence faible peut être nécessaire.

La ventilation en oscillation à haute fréquence n'est pas recommandée en routine, mais est souvent utilisée en sauvetage.

Les thérapies additionnelles dans les formes sévères

La sédation, l'analgésie et la curarisation n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques afin d'évaluer leur efficacité dans cette situation, mais elles sont fréquemment utilisées en pratique clinique chez des patients difficiles à ventiler.

Les inotropes permettront d'améliorer la fonction du ventricule gauche et de maintenir l'hémodynamique systémique.

Le monoxyde d'azote sera indiqué en cas de signes d'HTAPP. Son efficacité est variable car elle dépendra des zones pulmonaires ventilées et non ventilées.

L'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) sera indiquée en l'absence de réponse aux traitements cités précédemment.

Les corticoïdes

Les corticoïdes ne sont pas recommandés dans le traitement du SIM car ils ne diminuent pas la mortalité, l'incidence de pneumothorax, la durée de ventilation trachéale ou la durée d'hospitalisation.

Les antibiotiques

Le LAM est un facteur de risque de culture positive du liquide amniotique. Cependant, la relation entre SIM et sepsis n'a pas été démontrée. L'antibioprophylaxie dans les SIM n'est donc pas justifiée, sauf en cas de suspicion d'infection materno-fœtale ou d'évolution clinique faisant suspecter un sepsis.

Le bolus de surfactant exogène

L'administration de surfactant exogène chez les nouveau-nés présentant un SIM peut réduire la sévérité de la maladie pulmonaire et diminuer le recours à l'ECMO. Cependant, l'administration de bolus de surfactant ne peut pas être recommandée en routine chez les nouveau-nés présentant un SIM. L'administration doit être réalisée chez des patients sélectionnés pour la gravité de la maladie pulmonaire et de l'atteinte parenchymateuse. De plus, la présence de méconium dans les alvéoles peut induire une dégradation du surfactant exogène administré.

Le lavage pulmonaire avec du surfactant exogène dilué

Les essais chez l'animal et les études pilotes chez l'enfant sont plutôt encourageants en termes d'efficacité. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'essai multicentrique randomisé prouvant l'efficacité de cette technique, ni de protocole standardisé. De plus, un SIM est fréquemment associé à une instabilité hémodynamique et à une HTAP pour lesquelles le un lavage pulmonaire avec du surfactant exogène dilué risquerait d'aggraver la situation. Tout est donc une question de prise en charge individuelle qui peut amener à essayer cette technique.

Pour en savoir plus

Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 4 : CD003486.

Vain N, Prudent L, Szyld E, Wiswell T. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2004 ; 364 : 597–602.

Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Aguilar AM. What (not) to do at and after delivery? Prevention and management of meconium aspiration syndrome. Early Hum Dev 2009 ; 85 : 621–64.

Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. Pediatrics 2000 ; 105 : 1–7.

Chapitre 31

Épanchements gazeux intra-thoraciques

T. Pennaforte

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Le syndrome d'épanchement gazeux intra-thoracique (*pulmonary air-leak syndrome*) regroupe un spectre de pathologies (emphysème pulmonaire interstitiel, pneumatocèles, pneumo-médiastin, pneumothorax, pneumo-péricarde) partageant la même base physiopathologique, et dont les conséquences dépendent de la localisation de l'air. Parmi elles, le pneumothorax (PNO) est LA grande urgence vitale dans les unités de soins intensifs néonatals. Sa prise en charge optimale nécessite d'en connaître la physiopathologie, d'en faire le diagnostic et de connaître parfaitement les différentes modalités thérapeutiques et leurs techniques propres afin de ne pas retarder le traitement.

Les facteurs de risques

Il existe plusieurs facteurs de risques qui peuvent contribuer à la survenue de pneumothorax : la prématurité (10 % des enfants prématurés ventilés, FiO_2 plus élevée dans les 12 heures précédant l'épisode), la maladie des membranes hyalines, la ventilation mécanique, le sepsis, l'inhalation de liquide méconial ou hémorragique, les malformations congénitales. De plus, le PNO peut survenir spontanément chez 1 à 2 % des nouveau-nés à la naissance.

La physiopathologie

Tout débute par **l'hyperinflation pulmonaire** qui entraîne la rupture de petits saccules. L'air s'échappe alors vers l'interstitium du parenchyme pulmonaire puis migre le long des axes neuro-vasculaires et canaux péri-bronchiques jusqu'au hile pulmonaire. À ce niveau, l'air s'engouffre vers les espaces pleuraux, péricardiques et médiastinaux.

Le diagnostic

Le nouveau-né qui présente un PNO peut décompenser à tout moment du fait de sa réserve pulmonaire limitée. L'équipe soignante doit donc être capable d'en faire rapidement le diagnostic afin que la prise en charge ne soit pas retardée. En pratique, une cascade de signes cliniques et de modifications de paramètres vitaux apparaît. La transillumination peut aider au diagnostic qui sera confirmé par la radiographie pulmonaire (mais elle ne doit pas retarder le traitement).

Le diagnostic clinique

Afin de faciliter le diagnostic et les indications de traitement, le PNO est ici classé en trois catégories selon sa sévérité clinique : PNO léger, PNO modéré et PNO sévère (tableau 31.1). De la sévérité du diagnostic dépendront les investigations et le traitement. Le PNO sévère traduit une compression des poumons et des cavités cardiaques : c'est une urgence thérapeutique.

Le diagnostic para-clinique

La transillumination

C'est une méthode diagnostique rapide et non-invasive. Une source de lumière froide est placée sur le poumon supposé sain, puis sur le poumon supposé atteint (figure 31.1). On observe un halo lumineux de rayon plus important qui traduit la diffusion de la lumière à travers une cavité gazeuse (qui ne devrait pas exister). Une transillumination négative n'élimine pas le diagnostic (les causes de faux-négatifs sont les petits PNO, les gros enfants, la peau pigmentée, l'environnement lumineux trop important), une transillumination positive associée aux symptômes cliniques confirme le diagnostic.

La radiographie pulmonaire

Elle permet de faire le diagnostic de certitude (figure 31.2). L'incidence antéropostérieure est suffisante sous réserve d'une bonne symétrie (l'incidence latérale, poumon atteint vers le haut, permet de visualiser un petit épanchement qui aurait été manqué par l'incidence antéropostérieure).

Tableau 31.1 Signes cliniques.

	PNO léger	PNO modéré	PNO sévère
Exacerbation des signes de luttes	0 ou +	+ ou ++	+++
Tachypnée	0 ou +	+ ou ++	+++
Asymétrie auscultatoire	0 ou +	oui	oui
BDC assourdis	non	+ ou –	oui
BDC déviés	non	+ ou –	oui
Tachycardie, bradycardie	non	+ ou –	oui
Hypotension	non	+ ou –	oui
Cyanose	non	+ ou –	oui
Hypercapnie	non	+ ou –	oui



Figure 31.1
Procédure de réalisation de transillumination.
Matériel : une lampe de poche
Conditions : obscurité relative dans la pièce, débuter par le côté sain pour comparaison
Indications : toute suspicion clinique de pneumothorax, en attendant la radiographie
Procédure : plaquer la source de lumière froide sur le thorax
Durée : quelques secondes au maximum



Figure 31.2
Radiographie thoracique.
Radiographie thoracique de face : pneumothorax droit

Les signes radiologiques ne sont pas forcément corrélés à la sévérité clinique du PNO (tableau 31.2). Aucun score fondé sur les anomalies radiologiques n'a été proposé.

Le diagnostic différentiel

Les autres causes d'hyperclarté unilatérale pulmonaire (notamment les malformations pulmonaires) ne sont pas abordées dans ce chapitre.

Tableau 31.2 Aspects radiologiques.

Du côté affecté
Diminution du volume*
Hyperclarté
Aplatissement de la coupole diaphragmatique
Élargissement des côtes
Cœur trop visible
Ligne bordante visible quelquefois
Déviation controlatérale du médiastin
Déviation controlatérale de la silhouette cardiaque

* La mesure de l'index pulmonaire est réalisée en traçant deux lignes qui partent du milieu de la vertèbre à la paroi la plus éloignée du thorax.
Inspiré de Carey, 1999, Kirby, 2005.

Le traitement

Les différentes stratégies thérapeutiques font l'objet d'un arbre décisionnel (figure 31.3).

L'abstention thérapeutique

Elle est envisagée par différents auteurs pour une population d'enfants prématurés (sous PPC nasale ou ventilés) qui présentent des PNO légers à modérés, avec résolution clinique ou radiologique dans les 12 à 96 heures. Cependant, d'autres études sont nécessaires.

Les techniques non-invasives

Dans certains cas, des mesures non-invasives peuvent être choisies. Les indications sont limitées aux PNO légers.

Le repositionnement de l'enfant

Le placement de l'enfant en décubitus latéral sur le poumon atteint permet d'affaisser le poumon « non fonctionnel » au profit du poumon sain.

L'hyperoxie (« *nitrogen washout* »)

Théoriquement, le placement sous haute concentration d'oxygène devrait réduire la pression partielle en azote dans les alvéoles et, par gradient de concentration, permettre la réabsorption de l'azote (air) alors présent dans la cavité pleurale. Les bénéfices cliniques n'ont pas été démontrés et les risques liés à toxicité de l'oxygène **doivent faire abandonner cette technique**.

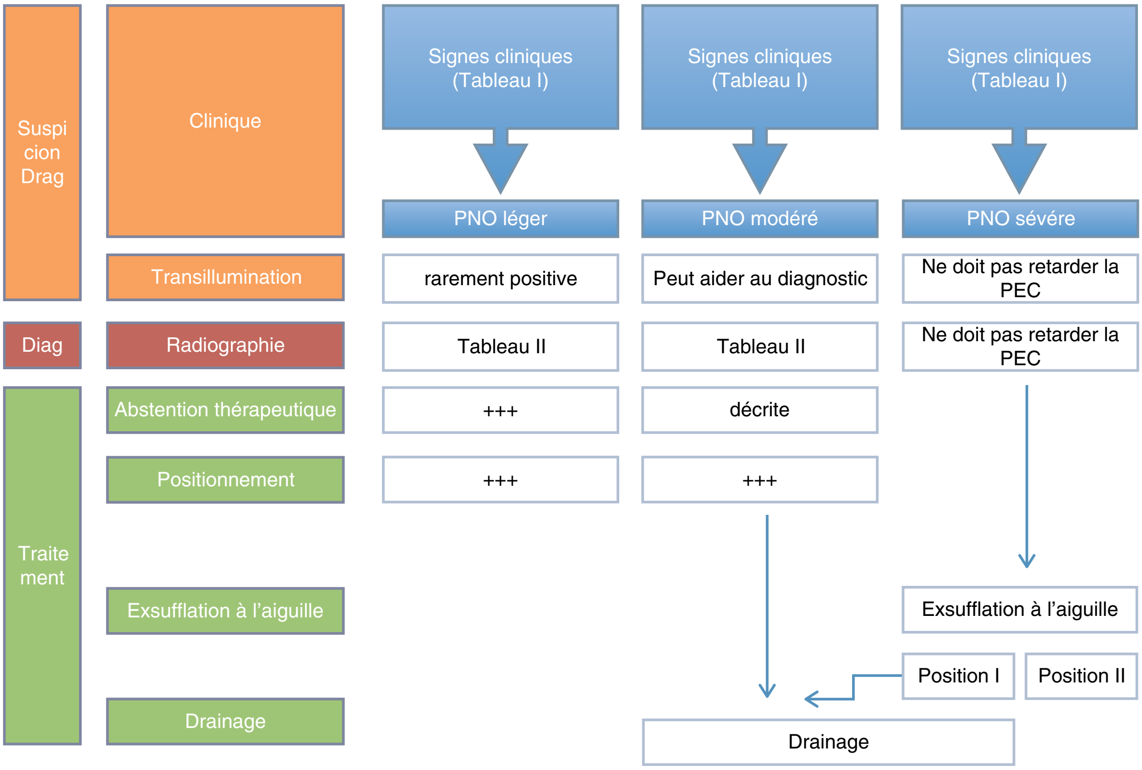


Figure 31.3
Prise en charge d'un pneumothorax.

Les techniques invasives

L'exsufflation à l'aiguille versus drainage

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le traitement invasif de première intention chez l'adulte, et encore moins chez l'enfant. L'exsufflation est un traitement d'urgence facilement réalisable et sans complications. Cependant elle est souvent suivie par la réapparition du PNO. Le drainage est quant à lui efficace mais nécessite des personnes formées et expose à un certain nombre de complications (voir chapitre 45).

Pour en savoir plus

Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CJ. Identification of pneumothorax in very preterm infants. J Pediatr 2011; 159 : 115–20.

Carey B. Neonatal air leaks : pneumothorax, pneumomediastinum, pulmonary interstitial emphysema, pneumopericardium. Neonatal Netw 1999; 18 : 81–4.

Chernick V, Avery ME. Spontaneous Alveolar Rupture at Birth. Pediatrics 1963; 32 : 816–24.

Desmettre T, Meurice JC, Kepka S, Dalphin JC. Traitement d'un premier pneumothorax spontané : drainage ou exsufflation ? Rev Mal Respir 2011; 28 : 5–8.

Kirby C, Trotter C. Pneumothorax in the neonate: assessment and diagnosis. Neonatal Netw 2005; 24 : 49–55.

Litmanovitz I, Carlo WA. Expectant management of pneumothorax in ventilated neonates. Pediatrics 2008; 122 : e975–9.

Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. Clin Perinatol 2008; 35 : 273–81.

Shaireen H, et al. Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study. BMC Pediatr 2014; 14 : 208.

Smith J, et al. Clinical course of symptomatic spontaneous pneumothorax in term and late preterm newborn: report from a large cohort. Am J Perinatol 2011; 28 : 163–8.

Chapitre 32

Apnées graves

G. Moriette

PLAN DU CHAPITRE

Les apnées sont des interruptions du débit aérien. Chez le nouveau-né, les problèmes qu'elles posent sont très différents selon le moment de leur survenue. Une apnée qui survient dans les premières minutes de la vie est due à une dépression du système nerveux central en rapport avec une asphyxie ou l'administration de médicaments à la mère. Ce type d'apnée est habituellement envisagé avec les problèmes de l'adaptation du nouveau-né à la vie aérienne et des soins en salle de naissance. Seules seront envisagées ici les apnées survenant après cette phase initiale, au cours des premiers jours et des premières semaines.

Les apnées sont très fréquentes chez les nouveau-nés prématurés. Souvent dues à la seule immaturité, elles sont alors appelées apnées du prématuré (ADP) ou apnées idiopathiques. Très inhabituelles au contraire chez les nouveau-nés à terme, elles témoignent alors d'une pathologie qu'il faut impérativement identifier et traiter. L'essentiel de ce qui suit s'applique aux apnées du prématuré.

L'épidémiologie

Des apnées s'observent au cours des premières 24 heures de vie chez la plupart des prématurés. Dans les premiers jours, leur fréquence et leur gravité sont d'autant plus grandes que l'âge gestationnel (AG) à la naissance est faible. La fréquence des apnées diminue ensuite progressivement avec la maturation, pour disparaître habituellement vers 37 semaines d'AG, mais certains prématurés parvenus à terme continuent de faire des apnées, quelquefois jusqu'à 43 semaines. La persistance des apnées au-delà du terme, bien qu'elle ne s'accompagne pas d'un risque accru de mort subite du nourrisson, impose de bien différencier les apnées des « malaises », de préciser éventuellement leur type (central ou obstructif), de rechercher des causes favorisantes, et surtout de maintenir une surveillance jusqu'à leur disparition.

La physiopathologie et les conséquences

Plus qu'une véritable pathologie, les ADP sont des phénomènes liés au développement, résultant d'une immaturité de la régulation de la respiration. Celle-ci porte sur la chémo-sensibilité centrale et périphérique, et les réponses aux stimulations des voies aériennes, notamment laryngées. Des facteurs génétiques interviendraient également.

Les apnées de moins de 10 secondes, sans changement de coloration ni bradycardie, de très grande fréquence, sont probablement sans conséquences délétères et sont considérées comme non pathologiques. En revanche, on qualifie d'**ADP graves les apnées plus prolongées, associées à un changement de coloration cutanée et/ou à une bradycardie, et/ou à une hypoxémie**. Les conséquences immédiates des apnées sur l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrales sont connues depuis longtemps grâce aux études qui utilisent la vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne ou la spectroscopie dans le proche infrarouge. Il a pu être démontré la **gravité des apnées de plus de 15 secondes** accompagnées de **bradycardie inférieure à 80 battements par minute** ou de **chute de la saturation au-dessous de 85 %**. Sur 79 nouveau-nés de 24 à 28 SA bénéficiant d'un enregistrement continu de la SpO_2, des chutes de celle-ci ≤ 80 % pendant des durées allant de 10 secondes à trois minutes ont été observées de plus en plus fréquemment jusqu'à quatre semaines de vie, avec une diminution à partir de six semaines. De nombreux grands prématurés demeurent donc soumis à des épisodes d'hypoxémie fréquents et répétés, susceptibles de contribuer à la survenue de morbidités immédiates et à long terme, soulignant l'importance des traitements qui visent à stabiliser la respiration. Les effets néfastes d'épisodes hypoxémiques sur le développement cognitif ont été démontrés chez l'enfant plus âgé. On ne connaît pas la tolérance du cerveau du nouveau-né vis-à-vis des ADP graves, mais les effets délétères de l'hypoxie intermittente ont été démontrés chez le souriceau : dans la première semaine de vie, celle-ci entraîne l'apparition de lésions cérébrales, hypo-myélinisation et atteintes de la substance blanche de certaines régions.

En clinique, il demeure impossible d'affirmer que des ADP sont la cause de séquelles ultérieures, notamment parce que la survenue d'ADP peut parfois résulter de lésions cérébrales déjà présentes, éventuellement non détectées par les techniques courantes d'imagerie cérébrale, ou être favorisées par des pathologies néonatales associées. Aussi les comparaisons rétrospectives démontrant des corrélations entre fréquence des ADP ou durée de leur traitement par Doxapram, et survenue de séquelles neurologiques ou d'anomalies de développement, ne prouvent pas la responsabilité causale des ADP ou de leur traitement sur la survenue de séquelles. Elles incitent plutôt à considérer les ADP comme un marqueur de gravité de la pathologie néonatale, associé à un plus mauvais pronostic neurologique.

Le diagnostic

Le diagnostic positif

Apnée signifie absence de respiration. Cette définition littérale ne doit pas être mal comprise. En réalité l'apnée doit être définie comme une **interruption du débit aérien**, qu'il résulte ou non d'un arrêt des mouvements respiratoires.

Lors des apnées **centrales (AC)**, l'interruption de débit provient d'un arrêt des mouvements respiratoires, résultant de l'activité irrégulière des centres respiratoires. Lors des apnées **obstructives (AO)**, le débit aérien s'interrompt du fait d'une obstruction au niveau du pharynx ou du larynx, alors que des mouvements thoraciques persistent. La plupart des apnées du prématuré sont de type central ou mixte (apnée centrale associée secondairement à une obstruction).

L'observation clinique sous-estime largement le nombre des apnées. La détection des AO requiert un enregistrement du débit aérien. Ces apnées ne peuvent donc le plus souvent qu'être suspectées devant la survenue des phénomènes associés aux apnées graves. Le monitorage des mouvements thoraciques par impédance-métrie détecte les AC, avec une fiabilité cependant imparfaite. La détection des phénomènes associés est donc ici aussi essentielle. **Le plus souvent, l'apnée est suivie très rapidement d'une chute de la saturation, puis d'une bradycardie, suggérant que l'hypoxémie cause la bradycardie**. Lorsque le soignant intervient, il est fréquent que la respiration ait repris après une AC alors que la bradycardie ou la SpO_2 basse persistent encore. Cela ne doit pas conduire à récuser le diagnostic d'AC. Plus rarement, apnée et bradycardie peuvent survenir simultanément, ou l'hypoxémie précéder la dépression respiratoire, puis la bradycardie.

Les AC sont classées en fonction de leur durée et de l'importance des phénomènes associés, mais il n'existe de consensus ni sur la définition des AC graves en fonction de la durée des pauses et de l'importance des phénomènes associés, ni par conséquent sur les stratégies thérapeutiques.

Du fait de la grande fréquence des ADP, il est souhaitable d'effectuer chez tous les prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines un monitorage cardiorespiratoire et de la saturation en oxygène, pendant les 10 à 15 premiers jours de vie. **En pratique on peut proposer de débuter ou d'intensifier un traitement d'ADP en présence de une à trois apnées graves, avec bradycardie et chute de saturation, par période de quatre à six heures**.

Le diagnostic étiologique

Chez le prématuré, le plus souvent, les apnées sont idiopathiques (ADP), uniquement dues à l'immaturité des mécanismes de contrôle de la respiration. Cependant, de nombreuses pathologies néonatales peuvent aggraver le risque de survenue d'ADP, et aussi provoquer des apnées chez le nouveau-né à terme qui ne présente pas cette immaturité.

Le diagnostic d'ADP ne doit en conséquence **être retenu qu'après vérification de l'absence de facteurs favorisants ou de pathologies associées**. Celles-ci peuvent être respiratoires (obstruction nasale, éventuellement par une sonde, hypoxémies de toutes origines; ballonnement abdominal gênant les mouvements du diaphragme…), infectieuses (septicémie, méningite), digestives (récidive d'apnées annonçant ou accompagnant la survenue d'une entérocolite nécrosante…), métaboliques (hypoglycémie), médicamenteuses (benzodiazépines)… À côté de ces facteurs favorisants bien connus, trois situations particulières sont à souligner.

- La **vaccination des prématurés**, indispensable pour les protéger notamment de la coqueluche, peut entraîner la réapparition d'apnées et/ou de bradycardies, même lorsque le vaccin anticoquelucheux est acellulaire. Cela justifie, chez les enfants nés avant 32 SA, de réaliser la première injection de vaccin en milieu hospitalier, sous monitorage cardiorespiratoire.
- La question des relations éventuelles entre apnées et épisodes de **reflux gastro-œsophagien** est posée de longue date. Bien que la plupart des études aient conclu à l'absence de relation temporelle ou causale entre deux phénomènes fréquents chez le prématuré, beaucoup trop de médicaments pro-kinétiques ont été ou demeurent prescrits en néonatologie en présence d'apnées ou de « malaises » mal définis.
- Les ADP résultent en principe d'une immaturité de la régulation de la respiration, sans anomalie pulmonaire. Mais en pratique clinique, des **anomalies de la fonction pulmonaire** s'ajoutent souvent à l'immaturité centrale et favorisent la survenue d'apnées, par exemple au stade de convalescence d'une maladie des membranes hyalines. Les choix thérapeutiques doivent toujours prendre en compte cet élément pour éviter, par exemple, un usage trop insistant de stimulants respiratoires centraux, alors que l'effecteur pulmonaire est dans l'incapacité d'y répondre.

La thérapeutique

Chez le nouveau-né à terme, il faut traiter la pathologie causale et, en cas d'apnées graves, utiliser l'assistance respiratoire : pression positive continue par voie nasale (PPCn ou nCPAP, voir chapitre 40), voire ventilation mécanique (VM) sur tube endotrachéal.

Chez le prématuré, deux types de traitement, éventuellement associés, peuvent être envisagés : la nCPAP et l'usage de médicaments qui stimulent la respiration. Il est rare de devoir recourir à la VM pour des ADP.

La nCPAP (4 à 6 cm d'eau) apparaît sans grand danger et efficace. Les apnées prolongées ayant souvent une composante obstructive, son efficacité pourrait s'expliquer par la dilatation des voies aériennes supérieures et du larynx par la pression positive, empêchant ainsi la survenue d'un collapsus des parties molles et l'obstruction pharyngée ou laryngée, ou bien par l'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle et, en conséquence, l'amélioration de l'oxygénation.

Parmi les médicaments qui stimulent la respiration, le choix de la **caféine**, inhibiteur non spécifique des récepteurs de l'adénosine, utilisé depuis 40 ans, s'impose. Moins dangereuse et plus facile à utiliser que la théophylline, la caféine est désormais la seule xanthine à avoir bénéficié d'une évaluation rigoureuse sur un grand nombre d'enfants, et à bénéficier d'une AMM en France. Son efficacité sur les ADP a été prouvée de longue date, sa posologie est bien connue, son utilisation est simple et compte peu de risques. Ses éventuels effets délétères à long terme ont été évalués par l'essai CAP (*Caffeine for Apnea of Prematurity*), portant sur un grand nombre d'enfants, suivis à long terme. La preuve est faite désormais que la caféine n'a pas d'effets indésirables sur le développement à long terme, et qu'elle possède des effets bénéfiques inattendus : diminutions des cas de DBP à 36 SA, de canal artériel persistant, des ligatures chirurgicales du canal artériel, de la durée de ventilation.

Le citrate de caféine, médicament le plus simple à utiliser et le moins dangereux, n'est pas commercialisé en France, mais il est préparé par la Pharmacie centrale des hôpitaux (PCH). La dose de charge est de 20 mg/kg en IV lente, suivie d'une dose d'entretien de 5 mg/kg par jour en une seule administration par 24 heures, IV ou per os. Les taux plasmatiques efficaces se situent autour de 10 mg/l (tableau 32.1).

En cas d'échec, la question d'une augmentation de posologie a été posée, une étude rétrospective rapportant par exemple une plus grande efficacité clinique de doses d'entretien supérieures à 7,9 mg/kg par jour, que de doses plus basses. L'absence d'effets indésirables de la caféine n'ayant été montrée sur de grands nombres d'enfants qu'avec la posologie classique, toute augmentation de posologie pour atteindre des taux plasmatiques plus élevés ne devrait être envisagée qu'avec la plus grande prudence.

Le doxapram, qui apparaît très efficace, n'a fait l'objet que de peu d'essais, sur de très petits nombres d'enfants, et ses effets à long terme n'ont pas été évalués. Ce stimulant respiratoire, qu'il soit employé seul ou en association aux methylxanthines, est donc insuffisamment évalué, et en conséquence, ne devrait être éventuellement employé qu'avec beaucoup de précautions :

- jamais en première intention, mais uniquement en cas d'échec de l'association caféine et PPC nasale ;
- jamais dans la première semaine de vie ;
- toujours à faible dose par voie veineuse (débuter à 0,25 ou même 0,12 mg/kg par heure ; ne pas dépasser : 0,50 mg/kg par heure en cas d'efficacité insuffisante de la dose initiale) ;
- une surveillance de la pression artérielle est indispensable (risque d'élévation de celle-ci). La durée du traitement par doxapram ne doit pas dépasser une semaine.

Conclusion

Le citrate de caféine est un traitement efficace et peu dangereux des ADP. Il apporte en outre des bénéfices cliniques importants. Il doit donc être utilisé en première intention. En cas d'effet insuffisant, la PPC nasale peut être employée en association avec la caféine. Les apnées persistant sous ces deux traitements doivent inciter à vérifier de nouveau l'absence de pathologie favorisante associée, respiratoire par exemple, dont la mise en évidence orienterait vers un traitement spécifique.

Tableau 32.1 Utilisation du citrate de caféine.

Demi-vie d'élimination	Nombre de prises/24 heures	Dose de charge	Dose d'entretien	Taux thérapeutique (fourchette)
100 heures	1	10 mg/kg par jour (= 20 mg de citrate de caféine)	2,5 mg/kg par jour (= 5 mg de citrate de caféine)	10 mg/l (5-20 mg/l)

En l'absence de pathologie associée, il faut rendre plus efficace le traitement de ces ADP. Le choix se fait entre assistance respiratoire plus efficace (PPC nasale avec jet CPAP de type « Infant Flow® », utilisation d'une synchronisation, ou ventilation nasale, voire, très rarement, ventilation mécanique sur tube trachéal), ou adjonction de doxapram au traitement par caféine, en respectant les recommandations indiquées précédemment.

Pour en savoir plus

Cai J, Tuong CM, Zhang Y, et al. Mouse intermittent hypoxia mimicking apnoea of prematurity: effects on myelinogenesis and axonal maturation. J Pathol 2012 ; 226 : 495–508.

Di Fiore JM, Martin RJ, Gauda EB. Apnea of prematurity–perfect storm. Respir Physiol Neurobiol 2013 ; 189 : 213–22.

Elder DE, Campbell AJ, Galletly D. Current definitions for neonatal apnoea : are they evidence based ? J Paediatr Child Health 2013 ; 49 : E388–96.

Francart SJ, Allen MK, Stegall-Zanation J. Apnea of prematurity: caffeine dose optimization. J Pediatr Pharmacol Ther 2013 ; 18 : 45–52.

Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is Associated with Neurodevelopmental Impairment in Very Low Birth Weight Infants. J Perinatol 2004 ; 24 : 763–8.

Kumral A, Tuzun F, Yesilirmak DC, Duman N, Ozkan H. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms. Acta Paediatr 2012 ; 101 : e299–303.

Martin RJ, Wang K, Köroğlu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants : do they matter? Neonatology 2011 ; 100: 303–10.

Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. Apnées du prématuré : données récentes. Arch Pediatr 2010 ; 17 : 186–90.

Poets C, Stebbens V, Samuels M, Southall D. The relationship between bradycardia, apnea, and hypoxemia in preterm infants. Pediatr Res 1993 ; 34 : 144–7.

Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA 2012 ; 307 : 275–82.

Schmidt B, Roberts R, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2112–21.

Chapitre 33

Dysplasie broncho-pulmonaire

E. Zana-Taïeb, P.-H. Jarreau

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est la principale séquelle respiratoire des grands prématurés et se caractérise par la nécessité d'une supplémentation prolongée en oxygène. Le taux moyen de DBP est de 15,8 %, variant de 10,5 à 22 % en Europe chez les moins de 32 SA. Dans la dernière étude EPIPAGE 2, le taux de DBP sévère est d'environ 25 % chez les 23–26 SA et de 5 % chez les 27–31. La DBP est une pathologie du développement pulmonaire distal qui est interrompu prématurément. Ceci aboutit à une alvéolisation diminuée, avec des alvéoles peu nombreuses et larges, et à une raréfaction du lit capillaire avec des vaisseaux dystrophiques.

Longtemps considérée comme la conséquence de la prise en charge des détresses respiratoires néonatales, les progrès réalisés ont peu diminué sa fréquence, en partie en raison de la survie d'enfants de plus en plus immatures, mais la présentation clinique est à présent moins sévère.

La définition de la DBP la plus récente propose une première évaluation à 28 jours puis une évaluation de la sévérité standardisée en fonction des besoins en oxygène à 36 SA (tableau 33.1)

La présentation clinique

La présentation clinique de la DBP a évolué depuis la généralisation de la corticothérapie anténatale, du surfactant exogène et l'amélioration des techniques de ventilation. Les prématurés atteints de DBP nécessitent une aide respiratoire non invasive et/ou une oxygénothérapie prolongée. L'oxygénothérapie à domicile au cours des premiers mois reste rare et le sevrage est réalisé dans 100 % des cas au cours des deux premières années de vie.

Tableau 33.1 Critères diagnostiques pour la DBP.

Âge gestationnel	< 32 SA	≥ 32SA
Période d'évaluation finale	Terme corrigé de 36 SA	56 jours d'âge postnatal
Supplémentation en O_2 pendant 28 jours associée aux besoins suivants à l'évaluation finale		
DBP légère	Air ambiant	
DBP modérée	Supplémentation O_2 nécessaire avec FiO_2 < 30 %	
DBP sévère	Supplémentation O_2 nécessaire avec FiO_2 ≥ 30 % et/ou ventilation en pression positive	

Les facteurs de risque

Le principal facteur de risque de DBP est la **prématurité** elle-même, l'incidence de la DBP augmentant significativement avec le degré d'immaturité. Indépendamment du terme, le **retard de croissance intra-utérin** est lui-même un facteur de risque majeur ainsi que le sexe masculin. **L'inflammation** anténatale comme la chorioamniotite (dont l'effet est discuté) ou postnatale avec les infections secondaires, contribue également au développement d'une DBP. Ainsi, la présence d'*Ureaplasma urealyticum* dans les voies aériennes est associée à un plus grand risque de DBP. Enfin, des facteurs hémodynamiques contribuent au risque de DBP comme la **persistance du canal artériel** et des **apports hydro-sodés excessifs** au cours des premiers jours de vie.

La prévention et le traitement

La corticothérapie anténatale

Alors que la corticothérapie anténatale a fait largement la preuve de son efficacité pour la prévention de la maladie des membranes hyalines et de la mortalité néonatale, les effets sur la prévention de la DBP sont moins clairs, probablement parce que la question n'a pas été posée lors des grands essais randomisés de corticothérapie anténatale, et du fait de la survie d'enfants de plus en plus immatures.

La ventilation en salle de naissance

L'optimisation de la prise en charge en salle de travail est essentielle, les lésions pulmonaires pouvant être induites dès les premières minutes de vie. Les principes reposent sur la limitation des volumes courants, l'utilisation d'une inspiration prolongée à haute pression pour établir la CRF et l'application précoce d'une CPAP.

L'oxygénothérapie

La FiO_2 administrée doit être étroitement contrôlée. L'oxygène est un facteur de risque bien connu d'évolution vers la DBP. Il est essentiel d'adapter la FiO_2 de chaque enfant, et donc de disposer d'un oxymètre de pouls dès que de l'oxygène est administré (en salle de naissance) avec pour but d'éviter une SpO_2 supérieure à 93 % et les variations rapides de la FiO_2. En cours d'hospitalisation, l'apport d'oxygène nécessaire est plus difficile à déterminer, des

cibles basses de saturation étant associées à moins de DBP et de rétinopathies, mais également à une augmentation de la mortalité.

Le sevrage en oxygène doit être fait progressivement, après réalisation d'enregistrements prolongés et nocturnes de la saturation.

Les stratégies ventilatoires

Plusieurs approches ont été proposées, mais peu d'entre elles ont montré une efficacité. La ventilation en OHF a une efficacité modeste et n'est pas recommandée de principe. La ventilation en volume garanti pourrait apporter un bénéfice. La CPAP nasale n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les essais randomisés mais est recommandée dès la salle de naissance, en association au surfactant curatif précoce, car elle diminue le risque combiné de décès ou DBP. Par la suite, tant que le pH est dans des limites acceptables, un certain degré d'hypercapnie peut être toléré et le recours à la ventilation invasive doit être limité.

La corticothérapie postnatale

La réaction inflammatoire du poumon étant probablement l'un des facteurs importants d'évolution vers la DBP, il était logique d'utiliser les anti-inflammatoires majeurs que sont les corticoïdes. La dexaméthasone postnatale réduit les besoins de ventilation mécanique à 28 jours de vie et à 36 SA, réduit l'incidence de la DBP mais ne s'accompagne pas d'une réduction de l'oxygéno-dépendance à terme, ni d'une réduction de la mortalité néonatale et augmente le risque d'infirmité motrice cérébrale. Son utilisation est donc déconseillée, sauf cas particuliers d'une extrême gravité, tant par les recommandations nationales qu'internationales, en l'absence de données nouvelles. Les corticoïdes inhalés n'ont pas fait à ce jour la preuve de leur efficacité.

Le monoxyde d'azote (NO) inhalé

Les multiples essais cliniques randomisés restent contradictoires quant à l'intérêt du NO inhalé dans la prévention de la DBP. Il n'est pas actuellement recommandé.

Les autres traitements

La caféine, utilisée pour la prévention des apnées, est associée à une réduction significative des durées de ventilation trachéale et non invasive, d'oxygénothérapie et du taux de DBP à 36 SA. La **supplémentation en vitamine A** a montré un bénéfice modeste sur la survenue d'une DBP mais est peu réalisée en pratique courante.

La prise en charge plus tardive

Rappelons qu'un contrôle étroit des apports hydriques et sodés dans la première semaine de vie est recommandé.

Un **apport calorique suffisant** est indispensable pour assurer une croissance pulmonaire adéquate après la première semaine de vie (au moins 120 à 130 kcal/kg par jour).

Une fois la DBP « établie », il existe fréquemment une rétention hydro-sodée chez ces nourrissons qui peut justifier une limitation des apports hydriques (imposant éventuellement le recours à des alimentations entérales très concentrées à 1 kcal/mL).

Les enfants atteints de DBP nécessitent fréquemment au cours de leur évolution, surtout lorsque les apports caloriques empêchent une limitation suffisante des apports hydriques, un traitement diurétique.

- De manière aiguë, pour traiter une prise de poids rapide accompagnée d'une dégradation respiratoire, le furosémide est la molécule de choix : 1 mg/kg IVL 20 min ou 2 mg/kg per os. Il n'est pas souhaitable d'utiliser le furosémide au long cours car il est très hypercalciuriant.
- Au long cours, la spironolactone est utilisée : 2,5 à 10 mg/kg par jour. On peut aussi proposer l'association hydrochlorotiazide 3 mg/kg par jour en deux prises et spironolactone : 3 mg/kg par jour en deux prises. Cette association doit faire l'objet d'une surveillance étroite du ionogramme sanguin (risque d'hyponatrémie sévère d'apparition rapide).

Par ailleurs, rappelons qu'aucune donnée de la littérature ne justifie la mise sous corticoïdes inhalés au long cours. Il en va de même pour les bronchodilatateurs et antiallergiques inhalés.

Pour en savoir plus

Ehrenkranz RA. Ongoing issues in the intensive care for the periviable infant-nutritional management and prevention of bronchopulmonary dysplasia and nosocomial infections. Semin Perinatol 2014 ; 38 : 25–30.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 163 : 1723–9.

Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. Pediatric Pulmonology 2011 ; 46 : 1153–65.

Sweet DG, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. Neonatology 2013 ; 103 : 353–68.

Chapitre 34

Hypoplasie pulmonaire

L. Storme, F. Flamein, S. Mur, L. Pognon, T. Rakza

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Le diagnostic d'hypoplasie pulmonaire est difficile à établir cliniquement ou radiographiquement. Seul l'examen anatomo-pathologique en cas de décès permet de confirmer le diagnostic. C'est essentiellement le contexte anamnestique – oligoamnios, hernie diaphragmatique – associé à des difficultés d'adaptation cardiorespiratoire à la naissance qui fait évoquer le diagnostic. La prise en charge est complexe et inclut deux objectifs : 1) traiter l'hypertension artérielle pulmonaire compliquant l'hypoplasie pulmonaire ; 2) prévenir le risque évolutif de dysplasie bronchopulmonaire (DBP).

Physiopathologie

Durant la vie fœtale, les alvéoles contiennent un liquide produit par les pneumocytes II, le liquide pulmonaire, qui résulte du transport actif de chlore (sécrétion) et de bicarbonate (réabsorption) au niveau de l'épithélium alvéolaire et des voies aériennes. Il est produit continuellement à un débit de l'ordre de 5 ml/kg par heure. Le liquide est éliminé par voie trachéale vers la cavité amniotique et dégluti. Proche du terme théorique, la quantité de ce liquide pulmonaire correspond au volume de la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire. L'orifice glottique freine l'évacuation du liquide pulmonaire, ce qui provoque un gradient de pression permanent de 2 mmHg entre la trachée et la cavité amniotique. Ce phénomène maintien dans le poumon un volume liquidien estimé à 30 ml/kg.

Par ailleurs, le fœtus présente des mouvements ventilatoires très précocement pendant la gestation avec contraction diaphragmatique et ouverture glottique, celle-ci facilitant « l'expiration » de liquide pulmonaire. Cependant, la contraction diaphragmatique réduit la pression intra-pulmonaire, et s'oppose donc à l'élimination du liquide. Cela explique que les pathologies neuromusculaires sévères associées à une paralysie diaphragmatique s'accompagnent d'une réduction du volume pulmonaire fœtal.

La présence de liquide pulmonaire est indispensable à la croissance normale et au développement du poumon fœtal. C'est le degré d'expansion pulmonaire qui en est le déterminant majeur. L'augmentation du volume pulmonaire est un stimulant puissant de la croissance du poumon, alors que la réduction du volume pulmonaire l'interrompt. Ainsi, l'occlusion trachéale in utero accélère la croissance pulmonaire par augmentation de l'expansion pulmonaire liée à une accumulation de liquide pulmonaire. Cet effet est utilisé en clinique humaine pour traiter l'hypoplasie pulmonaire chez les fœtus porteurs de formes sévères de hernie diaphragmatique congénitale. À l'inverse, expérimentalement, la croissance pulmonaire peut être interrompue par drainage anténatal du liquide pulmonaire. Une hypoplasie pulmonaire peut aussi être obtenue expérimentalement par inhibition des mouvements respiratoires fœtaux. Lorsque l'expansion pulmonaire fœtale est diminuée, l'alvéolisation et l'angiogenèse sont interrompus. Les liens entre expansion pulmonaire et croissance commencent à être décryptés. Il existe à la surface des cellules des récepteurs qui se lient spécifiquement à la matrice extracellulaire. Ces récepteurs sont mécaniquement fixés par l'intermédiaire des myofibrilles à de nombreuses protéines kinases capables ainsi de transformer une force mécanique (le « stretch ») en signal biochimique. Des modifications de l'état d'ouverture des canaux ioniques et de l'activité de la protéine kinase A ont été décrites après étirement mécanique des pneumocytes.

Le débit pulmonaire est le deuxième facteur de la croissance pulmonaire. Le développement vasculaire est nécessaire à la morphogénèse du parenchyme pulmonaire. Une diminution du débit pulmonaire est associée à une réduction de l'alvéolisation.

Les étiologies de l'hypoplasie pulmonaire

Elles sont en lien avec les mécanismes précédemment décrits.

Les **pathologies associées à une réduction anténatale du volume pulmonaire** peuvent se compliquer d'une hypoplasie pulmonaire. Ainsi, au cours des épanchements pleuraux – chylothorax, anasarques –, la hernie congénitale du diaphragme, les masses pulmonaires – malformation adénomatoïde kystique pulmonaire (MAKP), tumeur médiastinale –, la réduction du volume pulmonaire peut être associée à une hypoplasie pulmonaire. **L'oligoamnios** est un autre facteur de risque d'hypoplasie pulmonaire. Il survient dans les situations de rupture prématurée des membranes ou en cas de pathologies rénales obstructives ou malformatives. Il est associé à une diminution de la pression intra-amniotique et à une augmentation de la pression intra-pulmonaire qui est expliquée par la compression directe du thorax par la paroi utérine. En l'absence de liquide amniotique, la paroi utérine accentue la flexion du fœtus ce qui entraîne une compression abdominale et une élévation du diaphragme. Le gradient pression intra-trachéale/pression intra-amniotique est donc augmenté, ce qui accélère la fuite glottique de liquide pulmonaire. L'ensemble de ces phénomènes concourt à réduire l'expansion du poumon fœtal.

Les autres causes plus rares d'hypoplasie pulmonaire sont les situations associées à une **réduction des mouvements diaphragmatiques** comme les hépatocèles géantes, ou à une **réduction des débits pulmonaires** sur cardiopathies congénitales, comme les obstacles de la voie pulmonaire (atrésie pulmonaire).

La prise en charge

Les enfants porteurs d'une hypoplasie pulmonaire sont à haut risque de :

- **Détresse respiratoire immédiate**, parfois très sévère, liée à une hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP, voir chapitres 23 et 29). L'HTAPP s'explique par l'échec de l'adaptation à la vie extra-utérine. L'auto-aggravation est une des particularités de cette affection. L'origine de l'HTAP est double : 1) HTAP « restrictive » par réduction du lit vasculaire pulmonaire, liée à l'arrêt du développement pulmonaire microvasculaire anténatal ; et 2) HTAP « fonctionnelle » liée à une réactivité anormale des vaisseaux pulmonaires qui résulte d'anomalies de la fonction endothéliale.
- **Dysplasie broncho-pulmonaire**, de forme parfois très invalidante. Le risque est élevé après une hypoplasie pulmonaire du fait du cumul de multiples facteurs de risque comme la prématurité, l'inflammation pulmonaire chronique, et l'inhibition précoce de l'alvéolisation par le défaut d'expansion anténatale du poumon.

La prise en charge anténatale

Il faut rappeler le bénéfice démontré de la corticothérapie anténatale et de l'antibiothérapie adaptée au cours de la rupture prématurée des membranes, et il convient ici d'insister sur le fait que l'hypoplasie pulmonaire est un facteur de risque majeur de détresse respiratoire potentiellement sévère. Le transfert en maternité de type III est donc indispensable.

La prise en charge après la naissance

En cas de suspicion anténatale d'hypoplasie pulmonaire, même si la prédiction de ce risque reste aléatoire, il est nécessaire **d'anticiper la prise en charge d'un enfant porteur d'une détresse respiratoire sévère**, ce qui implique :

- la présence d'un pédiatre en salle de naissance ;
- la préparation d'une chambre de réanimation correctement équipée pour faire face rapidement à une réanimation lourde (ventilateur, NO inhalé, moniteur de $TcPCO_2$ calibré …).

Si l'enfant présente une détresse respiratoire, il convient d'avoir d'emblée une **stratégie qui vise à minimiser le risque de DBP**.

- **En salle de naissance**, avoir le souci de réduire les pressions d'insufflation (préférer les dispositifs de type NéoPuff® plutôt que le ballon autogonflant classique à valve unidirectionnelle) ;
- Privilégier une **stratégie prophylactique** ou très précoce plutôt qu'une stratégie curative :
  - prévenir ou limiter l'HTAP, qui s'auto-aggrave spontanément (voir plus haut). La stratégie prophylactique implique de : limiter les facteurs iatrogènes susceptibles d'élever les RVP, **en évitant la surdistension pulmonaire** (qui peut survenir si les pressions moyennes de ventilation sont trop élevées, et augmente les RVP par compression directe des vaisseaux pulmonaires) et le **stress** (douleur, bruit), facteur d'élévation des RVP ;
  - **réduire le barotraumatisme et le stress oxydatif**. La FiO_2 sera réglée pour maintenir une SpO_2 pré-ductale (membre supérieur droit) entre 88 et 92 %. Un contrôle continu de la $TcPCO_2$ est nécessaire pour éviter toute hypocapnie témoin d'une hyperventilation, et donc d'une agression inutile du poumon (sans parler des risques neurologiques potentiels) ;
  - **contrôler les apports hydro-sodés**. Il convient d'éviter toute surcharge hydro-sodée. Attention donc au remplissage vasculaire non justifié !
  - être particulièrement vigilant à **prévenir les infections nosocomiales**, facteur de risque supplémentaire de DBP.

La détresse respiratoire peut être immédiatement sévère. Dans ce cas, **l'analyse du mécanisme de l'hypoxémie est essentielle** (voir chapitre 29). L'hypoxémie résulte-t-elle préférentiellement d'un shunt intrapulmonaire qui nécessite d'élever les pressions moyennes de ventilation et d'instiller du surfactant, ou d'un shunt extra-pulmonaire par HTAPP qui requiert au contraire d'éviter toute élévation inadaptée du volume pulmonaire ? L'analyse doit être clinique (gradient pré- post-ductal de SpO_2), radiographique (degré de distension pulmonaire), et échocardiographique (vélocité moyenne dans l'artère pulmonaire gauche, direction du shunt par le canal artériel) (figure 34.1).

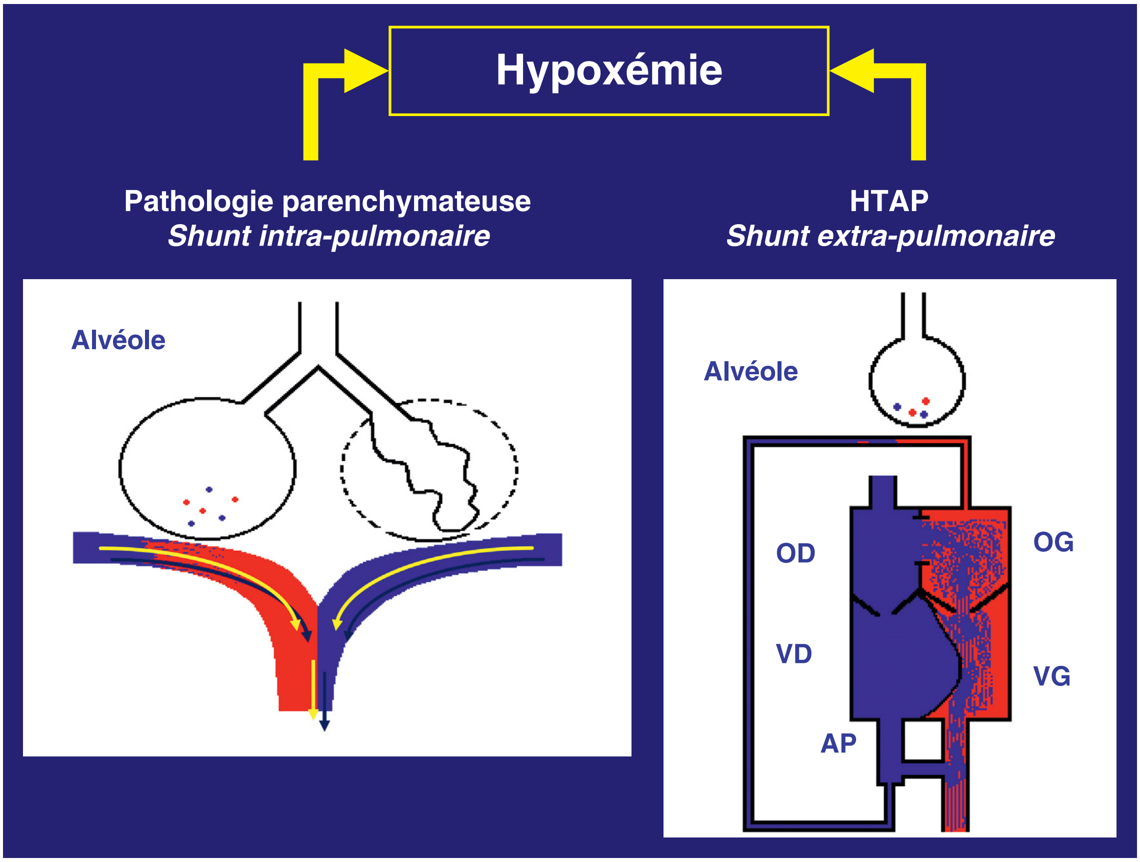


Figure 34.1

Mécanismes des détresses respiratoires néonatales. Le shunt peut être soit intra-pulmonaire soit extra-pulmonaire et associé à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

La prise en charge d'un enfant porteur d'une HTAPP est fondée sur la stratégie de «recrutement vasculaire» (figure 34.2). L'objectif est de réduire les RVP. Pour cela, **le diagnostic de détresse respiratoire sévère par HTAPP doit donc conduire à respecter la check-list suivante :**

- **rechercher un facteur aggravant** : surdistension ou à l'inverse dérecrutement pulmonaire, stress douloureux, médicament vasoconstricteur pulmonaire (dopamine);
- **prendre en charge efficacement une acidose respiratoire**. Ce point est essentiel : l'expérience montre que tant que l'acidose respiratoire ne sera pas au moins partiellement corrigée, l'HTAPP – donc l'hypoxémie – persistera. Il est illusoire d'espérer réduire les RVP avec un pH égal à 7,1! Le recours à la ventilation haute fréquence sera utile dans ce but. Néanmoins : 1) l'hypocapnie est inutile et délétère; et 2) une réduction des paramètres ventilatoires est nécessaire aussitôt qu'une amélioration de l'hémodynamique pulmonaire est obtenue pour limiter le barotraumatisme;
- **administrer du NO inhalé (10 à 20 ppm)**. Il dilatera spécifiquement les vaisseaux pulmonaires, donc réduire de façon dose-dépendante les RVP;
- **optimiser l'état hémodynamique**. La PvO_2 est un modulateur puissant des RVP. L'élévation de la PvO_2 augmente de débit pulmonaire. La PvO_2 est proportionnelle à la délivrance tissulaire en O_2. Pour une consommation tissulaire d'O_2 donnée, une augmentation de la délivrance en O_2 élève la PvO_2. La délivrance en O_2 est le produit de la SpO_2, du taux d'hémoglobine et du débit cardiaque ($DO_2 = 1{,}37 \times SpO_2 \times Qc \times Hb$). Une augmentation de la délivrance en O_2 (intérêt de l'échocardiographie pour optimiser le Qc) permet d'élever la PvO_2, donc de réduire des RVP.

Conclusion

Une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'hypoplasie pulmonaire a permis d'améliorer considérablement le pronostic vital et respiratoire des enfants qui en sont atteints. L'hypoplasie pulmonaire vraie incompatible avec la vie est rare. Une détresse respiratoire même très sévère à la naissance n'est clairement pas synonyme d'hy-

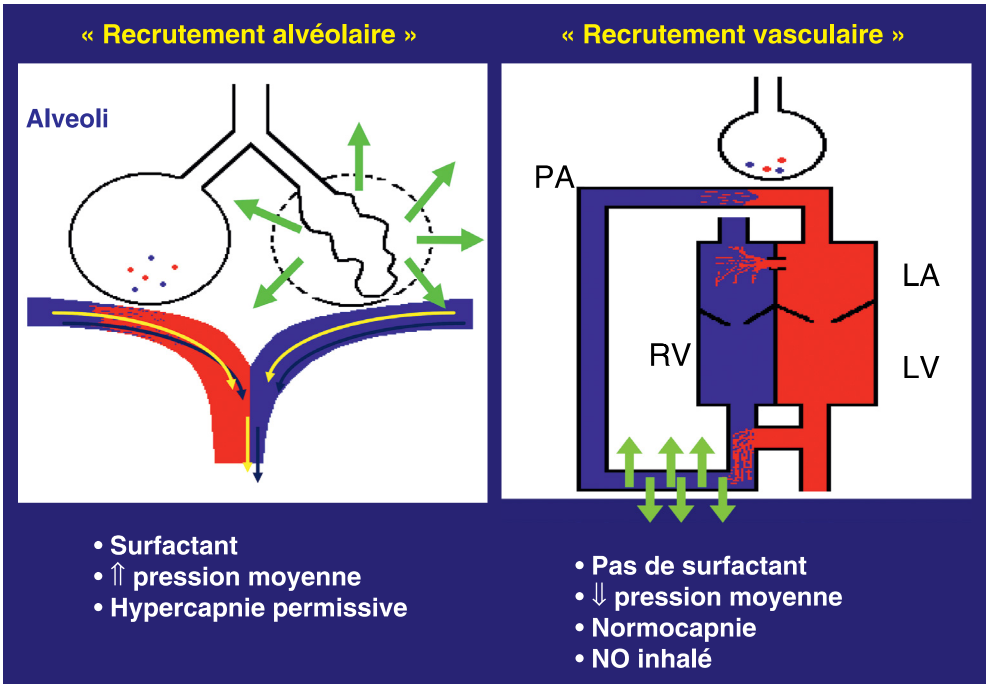


Figure 34.2

Principes de la prise en charge des détresses respiratoires du nouveau-né en fonction du mécanisme physiopathologique.

poplasie pulmonaire irréversible : elle est habituellement secondaire à un échec transitoire de l'adaptation respiratoire à la naissance par HTAPP, accessible à un traitement médical bien conduit. Néanmoins, cette situation expose à un risque important de DBP.

La détresse respiratoire est en effet liée à une HTAP dont l'origine est à la fois organique (part « fixée » liée à la réduction du nombre de vaisseaux pulmonaires) mais surtout fonctionnelle (part « labile ») qui est souvent la part la plus importante de l'HTAP : celle-ci est habituellement réversible en quelques heures ou en quelques jours avec une prise en charge adaptée. Elle se traduit par une hypoxémie réfractaire qui peut être très sévère, mais le plus souvent transitoire. Dans ces formes réversibles, il est possible de normaliser la $PaCO_2$.

Les formes d'HTAP irréversible liées à la prédominance de la part « fixée » de l'HTAP sont rares, voire exceptionnelles. Elles se traduisent par une hypoxémie réfractaire sévère et prolongée, associée à une hypercapnie que l'on ne parvient pas à corriger malgré une ventilation adaptée.

Au total donc, dans les situations suspectées d'hypoplasie pulmonaire, ce n'est pas la sévérité de l'hypoxémie qui est un facteur pronostique, mais plutôt l'hypercapnie persistante malgré une ventilation optimisée.

Pour en savoir plus

Aubry E, Fayoux P, Jani J, et al. Tracheal occlusion alters pulmonary circulation in the fetal lamb with normally developing lungs. J Pediatr Surg 2013 ; 48 : 481–7.

Harding R, Hooper SB. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. J Appl Physiol 1996 ; 81 : 209–24.

Houfflin-Debarge V, Delelis A, Jaillard S, et al. Effects of nociceptive stimuli on the pulmonary circulation in the ovine fetus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005 ; 288 : R547–53.

Storme L, Aubry E, Rakza T, et al. French Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. Arch Cardiovasc Dis 2013 ; 106 : 169–77.

Chapitre 35

Physiopathologie et prise en charge médicale de la hernie congénitale du diaphragmatique

L. Storme, L. Pognon, T. Rakza, S. Mur, A. Benachi, P. de Lagausie
pour le centre de référence « Hernie Diaphragmatique Congénitale »

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La hernie de coupole diaphragmatique (HDC) est généralement associée à une ascension des viscères abdominaux dans le thorax, et à des anomalies de développement pulmonaire responsables d'une hypoplasie pulmonaire et d'anomalies structurelles et fonctionnelles de la circulation pulmonaire. L'incidence de cette malformation est de l'ordre de **1/3500 naissances**. Ses conséquences fonctionnelles sont particulièrement hétérogènes, puisque certains enfants sont asymptomatiques à la naissance, d'autres présentent des difficultés majeures de l'adaptation à la vie extra-utérine pouvant conduire au décès. La HDC est habituellement sporadique, bien que de rares formes familiales aient été rapportées. Les HCD sont associées à d'autres malformations et/ou des anomalies chromosomiques dans 40 % des cas (trisomie 18 ou 13, syndromes de Fryns, Denys-Drash, et Pallister-Killian). La hernie peut siéger à gauche, à droite ou être bilatérale. Dans 80 % des cas, le défect diaphragmatique est situé à la partie postéro-latérale de la coupole gauche.

La physiopathologie de cette malformation est complexe, et malgré les progrès de la réanimation, la mortalité néonatale reste élevée, proche de 20 % essentiellement du fait de l'hypoplasie pulmonaire et de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Environ 10 % des enfants décèderont au décours de la période néonatale dans les premières années de vie, de complications respiratoires et/ou digestives. Par ailleurs, la HDC s'accompagne d'une morbidité élevée qui touche environ la moitié des enfants vivants. Les principales séquelles observées sont respiratoires (HTAP chronique, dysplasie broncho-pulmonaire, susceptibilité aux infections virales), digestives (reflux gastro-œsophagien, trouble de l'oralité), nutritionnelles (dénutrition d'origine multifactorielle : RGO, trouble de l'oralité, insuffisance respiratoire), et orthopédiques (scoliose). La prise en charge actuelle de ces complications est tardive : elle nécessite une intervention plus précoce, qui doit débuter dès la période néonatale. Elle nécessite impérativement un suivi et une prise en charge multidisciplinaire spécialisés, du fait de l'intrication de ces différentes complications.

Une meilleure connaissance physiopathologique est nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces enfants. Les objectifs de la prise en charge en période néonatale sont de réduire la mortalité immédiate, essentiellement liée à un échec de l'adaptation à la vie extra-utérine, mais aussi de mettre en place, dès la naissance, des mesures de prévention de la morbidité à long terme.

La physiopathologie de la détresse respiratoire néonatale

La HDC est associée à une anomalie du développement pulmonaire. Le nombre de divisions bronchiques est réduit, expliquant une diminution du nombre de bronchioles. Par ailleurs, la surface d'échange alvéolo-artérielle est diminuée du fait d'une altération de l'alvéolisation. Comme le développement vasculaire progresse avec le développement alvéolaire, il existe une restriction du lit vasculaire pulmonaire qui est associée à une augmentation et à une extension de la muscularisation des artères pulmonaires. Enfin, de multiples anomalies fonctionnelles de la réactivité des vaisseaux pulmonaires ont été rapportées, en particulier une réduction de la réponse aux stimuli vasodilatateurs. Ces **anomalies vasculaires structurelles** – lit vasculaire restrictif, remodelage de la paroi vasculaire – **et fonctionnelles** expliquent la fréquence de l'échec de l'adaptation à la vie extra-utérine.

Cette mal-adaptation à la vie extra-utérine se traduit par une hypertension artérielle pulmonaire persistante (**HTAPP**). Celle-ci est associée à :

- un **shunt droit-gauche** par le canal artériel et le foramen ovale, responsable d'une hypoxémie ;
- une **réduction du retour veineux pulmonaire**, avec pour conséquence une baisse des pressions de remplissage du ventricule gauche et du débit aortique ;
- une **défaillance cardiaque droite**, surtout si le canal artériel devenu restrictif limite la voie de décharge du VD. La défaillance cardiaque droite altère le remplissage diastolique du VG, facteur supplémentaire d'altération du débit du VG (figure 35.1).

L'adaptation à la naissance requiert aussi une réabsorption du liquide pulmonaire qui pourrait être altérée au cours de la HDC.

Ainsi, le défaut d'adaptation à la vie extra-utérine au cours des HDC concerne à la fois l'adaptation circulatoire et pulmonaire.

Il convient d'ajouter, qu'à côté des anomalies vasculaires pulmonaires, le cœur des enfants porteurs de HDC présente aussi des particularités organiques et fonctionnelles. Des études écho-cardiographiques anténatales ont montré une **diminution du rapport ventricule gauche/ventricule droit et une diminution de la masse ventriculaire gauche** (figure 35.1). Ce défaut de développement du cœur gauche a été reproduit chez le fœtus d'agneau avec HDC et doit être distingué de l'hypoplasie du VG malformative. Il est probablement secondaire à une réduction du débit ventriculaire gauche, nécessaire à la croissance ventriculaire,

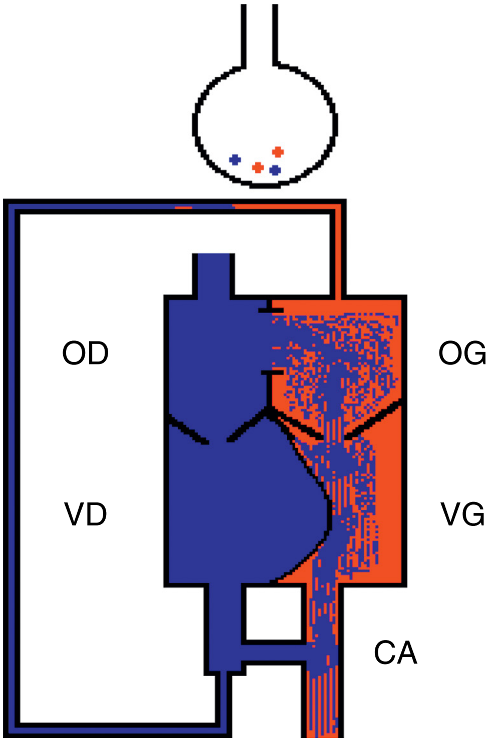


Figure 35.1
Déséquilibre entre le VG et le VD dans la HDC.

par augmentation des pressions de l'oreillette gauche et diminution du retour veineux pulmonaire, par réduction du débit pulmonaire.

La prise en charge néonatale

Les objectifs de la prise en charge médicale sont :

1. **d'assurer une oxygénation tissulaire et la décarboxylation** tout en minimisant le baro-volotraumatisme du poumon ;
2. **d'assurer une fonction circulatoire adéquate** en limitant les conséquences de l'HTAP ;
3. **de prévenir la morbidité respiratoire et digestive.**

Par ailleurs, il convient d'insister sur le fait que, lorsque le diagnostic de HDC est porté en période anténatale, un transfert vers un centre de type III avec service de chirurgie pédiatrique est nécessaire.

Assurer une oxygénation tissulaire et la décarboxylation

Les premiers gestes à assurer à la naissance sont :

- **intubation** (sonde de 3,5 mm pour un enfant à terme ou sonde à ballonnet) et **ventilation en O_2 pur**. La **ventilation au masque est contre-indiquée** parce qu'elle provoque une distention gazeuse, gastrique et intestinale, qui aggrave la compression pulmonaire. Dès que la sonde endotrachéale est en place, l'enfant sera ventilé par un ventilateur préréglé à un niveau de pression positive maximale compris entre 18 et 24 cm d'eau, une pression de fin d'expiration de 2 à 5 cm d'eau, et une fréquence ventilatoire de 40 à 60 cycles par minute ;
- **mise en place d'une sonde gastrique** pour décomprimer l'estomac ;
- **surveillance des paramètres vitaux** : fréquence cardiaque, saturation pré- et post-ductale (capteurs main droite et pied), capteur transcutané de PCO_2, pression artérielle, volume courant ;
- **mise en place d'une voie veineuse** périphérique pour sédater et analgésier l'enfant.

La ventilation mécanique sera rapidement adaptée pour maintenir une valeur de **SpO_2 pré-ductale comprise entre 85 et 95 %, et une valeur de $PaCO_2$ entre 45 et 55 mmHg**. La majorité des enfants porteurs de HDC présente une HTAP avec shunt droit-gauche par le canal artériel. La normalisation de la SpO_2 post-ductale va nécessiter de réduire ce shunt, donc de réduire le niveau de l'HTAP (voir chapitre 29). L'hyperventilation afin d'obtenir une alcalose respiratoire a été abandonnée. Les données de la physiologie ainsi que des études cliniques suggèrent que normaliser la SpO_2 post-ductale et la $PaCO_2$ n'est pas une nécessité vitale pour les enfants porteurs d'une HDC, voire serait potentiellement délétère. Par ailleurs, des auteurs ont rapporté une réduction de la mortalité et de la morbidité respiratoire avec une stratégie ventilatoire incluant hypercapnie permissive, limitation de la pression de ventilation maximale et de fin d'expiration (Pmax < 25 cm H_2O, PEEP < 5 cm H_2O, et SpO_2 pré-ductale ≥ 85 %).

L'utilisation de la **ventilation haute fréquence par oscillation (HFOV)** est considérée comme un moyen de réduire le baro-volotraumatisme. Elle est indiquée dans les situations d'hypercapnie persistante ($PaCO_2$ > 60 mmHg) et/ou d'hypoxémie (SpO_2 pré-ductale < 85 %). Certaines équipes utilisent l'HFOV en première intention, mais cette pratique n'a pas été évaluée. L'HFOV est en effet habituellement recommandée lorsque les alvéoles sont atélectasiées ; or il n'existe pas d'argument pour penser que le poumon des enfants porteurs de HDC est « recrutable ».

L'intérêt du surfactant exogène dans la HDC est très controversé. Des travaux expérimentaux chez l'animal porteur d'une HDC ont montré qu'il pouvait exister un déficit du contenu pulmonaire en surfactant, mais les résultats sont contradictoires. En revanche, le contenu pulmonaire en dipalmitoylphosphatidylcholine et l'expression des protéines du surfactant ne sont pas diminués chez le

fœtus humain porteur d'une HDC. Par ailleurs, il n'existe pas d'argument clinique suggérant que le surfactant exogène améliore le pronostic de ces enfants.

Limiter des conséquences de l'HTAPP

L'HTAPP est responsable d'une hypoxémie secondaire à un shunt droit-gauche par le canal artériel et le foramen ovale (voir chapitre 29). **Plutôt que de s'efforcer de normaliser la SpO_2, l'objectif sera d'optimiser la fonction circulatoire.** Il est donc essentiel d'évaluer et de traiter efficacement les conséquences hémodynamiques de l'HTAPP.

Les conséquences circulatoires de l'HTAPP s'expriment sous la forme d'un état de choc « obstructif », dont les signes cliniques et biologiques sont non spécifiques (voir chapitre 29). Ce sont les signes écho-cardiographiques d'HTAP qui permettent de porter le diagnostic. Ces signes d'HTAP s'accompagnent de signes de défaillance cardiaque droite – ventricule droit dilaté peu contractile –, et de défaillance cardiaque gauche. La défaillance cardiaque gauche est liée à la diminution du retour veineux pulmonaire et à la défaillance cardiaque droite qui limite le remplissage diastolique du VG. Celle-ci survient lorsque les pressions artérielles pulmonaires sont supra-systémiques. Dans ce cas, les pressions transmurales du VD sont plus élevées que la pression coronaire, et le VD est ischémié. Les pressions artérielles pulmonaires peuvent être supra-systémiques lorsque le canal artériel est restrictif. Dans ce cas, les vélocités du shunt droit-gauche dans le canal artériel sont élevées. Tant que le canal artériel est largement perméable – comme pendant la vie intra utérine – les pressions pulmonaires sont au maximum de niveaux systémiques. Dans ces situations, l'estimation écho-cardiographique de la volémie est difficile.

Au total, une surveillance clinique rigoureuse et échocardiographique régulière sont nécessaires. Elle permettra de **repérer précocement les signes de défaillances circulatoires**. Plus que les variations de la SpO_2 postductales – très dépendantes du niveau de shunt par le canal artériel –, la diminution de la SpO_2 pré-ductale traduit une augmentation du shunt droit-gauche par le foramen ovale. Elle survient lorsque le retour veineux pulmonaire diminue ou lorsque la défaillance cardiaque droite s'aggrave (augmentation de la pression télédiastolique du VD). Il convient alors d'évaluer le niveau des pressions artérielles pulmonaires. Des pressions artérielles pulmonaire supra-systémiques indiquent que le canal artériel est restrictif. Une perfusion de prostaglandines E_1 contribuera à réduire la défaillance cardiaque droite, et donc à améliorer la dysfonction diastolique du VG, en réduisant les PAP à un niveau systémique, et contribuera à améliorer la perfusion de l'aorte descendante par l'artère pulmonaire.

Il convient par ailleurs de **limiter les facteurs aggravants d'HTAPP** tels que le stress, la douleur et la surdistension pulmonaire. Une analgésie sera adaptée en fonction de l'évaluation d'un score de douleur/inconfort.

Le **NO inhalé** est actuellement recommandé pour les enfants porteurs d'une HTAPP. Il améliore le devenir des enfants hypoxémiques à terme ou proches du terme en réduisant le risque de décès ou le recours à l'ECMO. L'oxygénation s'améliore chez environ la moitié des enfants traités par NOi. Des observations d'amélioration de la PaO_2 ont été rapportées chez les enfants porteurs d'une HDC. Néanmoins, il n'existe actuellement pas de preuve que le NOi améliore le devenir des HDC. L'utilisation précoce de NOi ne change pas le risque de décès, ni le recours à l'ECMO des enfants porteurs de HDC. Un recours plus important à l'ECMO a même été observé chez les enfants traités par NOi. Ainsi, il existe peu de preuves pour recommander l'inhalation de NO en première intention chez l'enfant porteur d'une HDC. Son utilisation devrait être réservée aux situations d'HTAPP sévères après avoir optimisé la ventilation alvéolaire et corrigé les troubles hémodynamiques. En revanche, des études montrent le bénéfice du NOi dans les situations d'HTAP résiduelle ou chronique au cours de la HDC. Le NOi améliore la PaO_2 des enfants porteurs de HDC après sevrage d'ECMO. Le bénéfice du NOi dans l'HTAP chronique est lié à la fois à l'effet vasodilatateur pulmonaire du NOi mais aussi à son effet préventif sur le remodelage vasculaire.

L'oxygénation extracorporelle (ECMO) est une technique qui vise à assurer une oxygénation et une décarboxylation adéquate, et à limiter le baro-volotraumatisme du poumon. Dans l'HTAP – et particulièrement au cours des HDC –, l'ECMO veino-artérielle permet de limiter la pré-charge du VD et la défaillance cardiaque droite. L'ECMO est indiquée lorsque l'hypoxémie persiste malgré une prise en charge médicale optimale. Les critères d'un branchement sous ECMO habituellement utilisés pour les enfants porteurs d'une HDC sont les suivants : SpO_2 pré-ductale < 80 % alors que la pression inspiratoire est > 28 cm H_2O (ou pression moyenne > 15 cm H_2O en HFO), et insuffisance circulatoire. Par ailleurs, les enfants doivent avoir une AG > 34 semaines et un poids de naissance > 2 kg. Pour certaines équipes, une hypercapnie persistante malgré une ventilation optimale témoigne d'une hypoplasie pulmonaire sévère et contre-indique l'ECMO. La survie des formes sévères de HDC après ECMO est d'environ 50 %.

Les particularités de la prise en charge per et postopératoire

Les principes généraux de la prise en charge médicale ci-dessus s'appliquent à la prise en charge postopératoire. Il convient néanmoins d'être particulièrement attentif à limiter les risques de barotraumatisme et d'aggravation de l'HTAP pendant et après le geste chirurgical. Pour respecter au mieux ces conditions, **l'acte opératoire devrait être effectué dans l'unité de réanimation pour ne pas déplacer un enfant instable**. Une surveillance continue de la SpO_2 pré-et post-ductale et de la $PaCO_2$ transcutanée est requise pour optimiser la ventilation mécanique pendant et après le geste chirurgical. L'aspiration pleurale – si un drain pleural était mis en place – ne doit pas dépasser 5 cm d'eau pour ne pas augmenter la pression transpulmonaire potentiellement responsable d'une surdistention pulmonaire. Une analgésie optimale fondée sur l'utilisation d'une échelle validée de douleur du nouveau-né (EDIN, CONFORT) est nécessaire pour prévenir l'HTAP.

Prévenir la morbidité respiratoire et digestive

La HDC s'accompagne d'une morbidité élevée qui concerne environ la moitié des enfants vivants. Les principales séquelles observées sont respiratoires, digestives et nutritionnelles. Il convient ici d'insister sur le fait que la prise en charge actuelle de ces complications est tardive : elles nécessitent une intervention plus précoce, dès la période néonatale.

Les troubles de l'oralité en sont un bon exemple. Ils surviennent chez un enfant sur deux environ. Leur origine est multifactorielle, incluant le reflux gastro-œsophagien, l'alimentation orale tardive, la dysstimulation de la sphère ORL par les multiples aspirations buccales et pharyngées, et probablement aussi des anomalies de l'innervation pharyngée comme cela a été démontré au niveau trachéal et œsophagien. Il faudra donc prévenir le reflux gastro-œsophagien par un traitement postural (décubitus ventral ou latéral gauche) et un traitement médicamenteux. L'aspiration gastrique sera limitée à la période préopératoire et immédiatement postopératoire. Lors des aspirations naso-pharyngées, on s'attachera à ne pas stimuler le réflexe nauséeux (aspiration latérale). L'alimentation orale sera proposée dès la reprise du transit après l'intervention chirurgicale qui sera effectuée dès que l'état respiratoire et hémodynamique le permettra pour ne pas retarder inutilement le début de l'alimentation orale. Une stimulation de l'oralité selon un protocole validé (voir chapitre 59) sera mise en place dès que l'état respiratoire de l'enfant le permettra. On essaiera de limiter la période de l'alimentation gastrique par sonde. L'allaitement est recommandé. Pour qu'il soit possible, il est nécessaire d'inciter la mère à tirer le lait dès la période néonatale (avant H8 de vie), puis six à huit fois par jour. L'alimentation sera proposée au sein, à défaut à la tasse, ou à la paille. Si le biberon doit être utilisé, une tétine courte de type physiologique sera à privilégier. Outre les avantages sur la prévention des infections virales et du risque allergique, l'allaitement est un moyen efficace de limiter les risques d'allergie aux protéines du lait de vache, plus fréquente chez les enfants ayant subi une intervention abdominale.

Près de la moitié des enfants porteurs d'une HDC survivants présenteront des séquelles. Elles requièrent une **prise en charge et un suivi spécialisé et multidisciplinaire**, incluant les pneumo-pédiatres, gastro-pédiatres, nutritionnistes, chirurgiens pédiatres, psychologues et néonatologistes. L'organisation du suivi doit être préparée avant la sortie d'hospitalisation lors d'une réunion multidisciplinaire, du fait de l'intrication de ces différentes complications. La prise en charge psychologique de la famille (accompagnement des familles, qualité de vie, rééducation précoce et prévention des troubles de l'oralité, pathologie chronique) est actuellement insuffisante. Elle doit débuter dès la période anténatale et être poursuivie jusqu'à l'adolescence. La continuité de l'information et de l'accompagnement devrait pouvoir être assurée pour éviter les ruptures lors du passage de la vie fœtale à la période néonatale, puis à l'enfance du fait de la multiplicité des intervenants spécialisés.

Conclusion

Les objectifs de la prise en charge en période néonatale des enfants porteurs d'une HDC sont de réduire la mortalité immédiate, essentiellement liée à un échec de l'adaptation à la vie extra-utérine. Néanmoins, les complications secondaires sont responsables d'une mortalité tardive souvent méconnue. Ainsi, mettre en place dès la naissance des mesures de prévention de la morbidité secondaire est un facteur déterminant du pronostic de la HDC.

Pour en savoir plus

Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166 : 911–5.

Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. Am J Med Genet 1998; 79 : 215–25.

Folkesson HG, Chapin CJ, Beard LL, Ertsey R, Matthay MA, Kitterman JA. Congenital diaphragmatic hernia prevents absorption of distal air space fluid in late-gestation rat fetuses. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006; 290 : L478–84.

Jaillard S, Pierrat V, Dubois A, et al. L. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. Ann Thorac Surg 2003; 75 : 250–6.

Kinsella JP. Inhaled NO in term newborns. Early Human Dev 2008; 84 : 709–16.

Kinsella JP, Parker TA, Ivy DD, Abman SH. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 2003; 142 : 397–401.

Reiss I, Schaible T, van den Hout L, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. Neonatology 2010; 98 : 354–64.

Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of Norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension (PPHN). J Pediatr 2008; 153 : 345–9.

Chapitre 36

Le chylothorax

O. Claris

PLAN DU CHAPITRE

Le chylothorax est défini comme un passage de lymphe ou de liquide chyleux dans la cavité pleurale. Décrit pour la première fois en 1917, la fréquence est estimée à environ un pour 15 000 nouveau-nés.

L'anatomie et la physiologie

La lymphe produite dans l'intestin se déverse dans les citernes chyleuses et emprunte le canal thoracique pour se jeter dans la circulation veineuse. Le canal thoracique prend son origine sur la ligne médiane en regard de la deuxième vertèbre lombaire et pénètre dans le thorax à travers le hiatus aortique latéro-dévié sur la droite. À hauteur de la quatrième vertèbre dorsale, il se décale à gauche pour se jeter dans la jonction entre les veines jugulaire interne et sous-clavière.

Le débit lymphatique du canal thoracique avoisine 1,37 ml/kg par heure et peut atteindre 250 ml par jour chez un nouveau-né. Le débit est influencé par l'alimentation, étant augmenté par un simple apport d'eau et pouvant être multiplié par 10 en fonction des apports lipidiques.

Essentiellement constituée de lymphocytes, la lymphe compte également des érythrocytes, de la graisse et diverses protéines de faible poids moléculaire (albumine, globulines, fibrinogène).

Les acides gras à longue chaîne de la muqueuse intestinale rejoignent le canal thoracique sous forme de chylomicrons, et sont ré-estérifiés en triglycérides avant de se déverser dans la circulation veineuse. Quant aux acides gras à chaîne moyenne, ils rejoignent directement la veine porte.

L'étiologie

L'**origine congénitale** du chylothorax est la forme la plus fréquente, qu'elle soit isolée et probablement en rapport avec le trajet particulier du canal thoracique, ou associée à d'autres anomalies lymphatiques telles que la lymphangiectasie pulmonaire congénitale diffuse avec son aspect radiologique de syndrome interstitiel réticulé ou nodulaire.

Il peut également rentrer dans le cadre d'un syndrome de Turner ou de Noonan, d'une trisomie 21, d'un hydramnios ou d'une anasarque fœtale.

Le chylothorax **traumatique** est une complication classique de la **chirurgie thoracique néonatale** : coarctation aortique, ligature de canal artériel, cerclage de l'artère pulmonaire, atrésie de l'œsophage. L'incidence varie de 0,9 à 6,6 % et est plus élevée (7 à 28 %) après chirurgie réparatrice de hernie diaphragmatique. Dans ce dernier cas, il est évoqué un traumatisme des vaisseaux lymphatiques ou du canal thoracique lui-même, consécutif à un excès de pression d'amont provoqué par les viscères abdominaux herniés, au geste chirurgical lui-même, voire à une canule de circulation extracorporelle. Il a également été rapporté la survenue de chylothorax après thrombose sur cathéter sous-clavier.

Le diagnostic

Le retentissement clinique est variable, allant d'un tableau asymptomatique à une insuffisance respiratoire sévère avec silence auscultatoire homolatéral. La localisation est plus fréquente à droite, mais il existe des formes bilatérales. La radiographie simple ou l'échographie confirment un épanchement pleural liquidien qui justifie la réalisation d'une ponction pleurale.

Le liquide chyleux est d'apparence jaune clair, et devient laiteux si l'alimentation entérale a été débutée ; il est inodore et stérile. Le taux de leucocytes est de 6 à 9 G/l dont **plus de 90 % de lymphocytes**, ce qui est pathognomonique. La composition en électrolytes et protéines est proche de celle du plasma. La teneur en triglycérides est élevée (0,9 g/l), celle en cholestérol est basse (0,6 g/l).

Le traitement

La fuite prolongée de chyle s'accompagne d'une déplétion importante en protéines, lymphocytes et immunoglobulines, exposant ainsi à un risque d'infections, mais également d'hyponatrémie et de dénutrition, d'hypovolémie, voire d'anasarque.

Le traitement repose donc d'abord sur **l'évacuation du liquide chyleux** en situation intra-pleurale, premièrement par des ponctions, et secondairement si nécessaire, par la mise en place d'un drainage aspiratif, qui, théoriquement, favoriserait l'accolement des membranes pleurales. Cependant aucune étude scientifique ne permet de déterminer le moment idéal du recours au drainage (après combien de ponctions ? Espacées de quel intervalle de temps ?) ni la durée de ce drainage.

Compte tenu de l'augmentation de la production de chyle après alimentation, le **jeûne est fortement recommandé**. La reprise alimentaire doit être progressive, sur un mode entéral continu, avec un **lait pauvre en graisses** au moins au début, puis contenant des triglycérides à chaîne moyenne.

La **pleurodèse chimique** à la polyvidone iodée semble être une alternative efficace. Il a été rapporté un tarissement de l'épanchement 24 heures après administration intra-pleurale de 5 ml de Bétadine dermique à 5 %, décidée en raison d'une perte d'un volume chyleux de 1,1 l après 17 jours de drainage. Cependant, 12 heures après cette administration, il est apparu une hypotension avec dégradation respiratoire, acidose métabolique, anurie nécessitant une dialyse péritonéale pendant 15 jours et compliquée d'une insuffisance rénale chronique. Il a également été rapporté une amélioration spectaculaire et sans aucun effet indésirable, après administration intra-pleurale de 5 ml de polyvidone iodée à 4 %, permettant d'enlever le drain trois jours plus tard, sans récidive. D'autres agents sclérosants ont été utilisés : la bléomycine, l'OK-432 et la minocycline. L'auteur recommande de ne pas dépasser une concentration de 4 %, et, avant d'initier le traitement, de s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale et de lymphangiectasies.

L'octréotide est un analogue de la somatostatine, utilisé avec succès devant un épanchement intarissable. Le mécanisme proposé pourrait être une vasoconstriction splanchnique modérée, réduisant le flux veineux hépatique, les sécrétions gastriques, pancréatiques et intestinales, l'absorption intestinale. Mais de nombreux effets secondaires ont été observés, tels que arythmie, troubles digestifs et de la régulation de la glycémie, hypothyroïdie transitoire et entérocolite nécrosante, ainsi que des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire chez des enfants prématurés. La revue Cochrane récente n'a pas retrouvé d'études contrôlées randomisées, et a inclus 19 nouveau-nés traités, dont 14 avec succès. Posologie, début et durée du traitement variaient et des effets secondaires étaient observés (hypothyroïdie transitoire, intolérance digestive et entérocolite nécrosante). Plus récemment, trois nouveau-nés à terme, présentant un chylothorax postopératoire (deux hernies diaphragmatiques et une atrésie de l'œsophage) n'ont présenté aucun effet secondaire, mais le traitement a échoué dans un cas. À l'opposé, Horvers n'a retrouvé aucun effet évident et consistant, et souligne la possible association avec une hypertension artérielle pulmonaire.

En l'absence de toute efficacité thérapeutique, reste l'option chirurgicale avec pleurodèse et ligature du canal thoracique.

Conclusion

Le chylothorax congénital est une affection rare, mais non exceptionnelle, de diagnostic aisé. Les modalités thérapeutiques ne sont pas scientifiquement prouvées. Il existe un consensus professionnel pour recommander les ponctions évacuatrices, le drainage et le jeûne temporaire. Le recours à l'octréotide et à la polyvidone iodée doit rester prudent et justifié, car non dénué de complications pour un bénéfice modeste.

Pour en savoir plus

Brissaud O, Desfrere L, Mohsen R, et al. Congenital idiopathic chylothorax in neonates : chemical pleurodesis with povidone-iodine (Betadine). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003 ; 88 : F531–3.

Claris O, Besnier S, Lapillonne A, Picaud J-C, Chappuis J-P, Salle B. Chylothorax following surgical repair of congenital diaphragmatic hernia in five neonates. Prenat Neonat Med 1996 ; 1 : 94–6.

Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in the neonates. Cochrane Database Syst Rev ; 2010 : CD006388.

Hmami F, Oulmaati A, Bouchikhi C, Banani A, Bouharrou A. Chylothorax congénital : une réponse rapide et totale à la polyvidone iodée. Arch Pediatr 2014 ; 21 : 1002–5.

Horvers M, Mooij CF, Antonius T. Is octreotide treatment useful in patients with congenital chylothorax ? Neonatology 2012 ; 101 : 225–31.

Kaneko M, Kanai Y, Go H, et al. Five cases of congenital chylothorax treated by intrapleural minocycline. AJP Rep 2012 ; 2 : 25–8.

Levy SM, Lally PA, Lally KP, Tsao KJ. The impact of chylothorax on neonates with repaired congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2013 ; 48 : 724–9.

Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Salomon R. Congenital chylothorax: what is the best strategy ? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006 ; 91 : F153–4.

Moreira-Pinto J, Rocha P, Osorio A, et al. Octreotide in tne treatment of neonatal postoperative chylothorax: report of three cases and literature review. Pedaitr Surg Int 2011 ; 27 : 805–9.

Peitersen B, Brock Jaconsen B. Medium chain triglycerides for treatment of spontaneous neonatal chylothorax. Acta Paediatr Scand 1977 ; 66 : 121–5.

Pisek G. Report of a chylothorax. Arch Pediatr 1917 ; 34 : 929–37.

Van Straaten HLM, Gerards LJ, Krediet TG. Chylothorax in the neonatal period. Eur J Pediatr 1993 ; 152 : 2–5.

Chapitre 37

Obstruction des voies respiratoires hautes

P. Fayoux

PLAN DU CHAPITRE

L'obstruction des voies respiratoires est une cause fréquente de morbi-mortalité chez le nouveau-né. Les étiologies sont multiples, peuvent toucher tous les étages anatomiques, de l'orifice narinaire aux bronches souches. Il est donc important de savoir reconnaître les signes de l'obstruction respiratoire haute ainsi que les éléments sémiologiques orientant sur la localisation, afin de pouvoir proposer dans les meilleurs délais le bilan et la prise en charge adaptée. Un arbre décisionnel est proposé (voir figure 37.1).

L'obstruction laryngo-trachéale

L'obstruction d'origine laryngo-trachéale est une cause fréquente de détresse respiratoire néonatale. La symptomatologie est marquée d'une dyspnée inspiratoire ou, lorsque l'obstruction est située au niveau trachéal, touchant les deux temps respiratoires.

Les étiologies sont multiples, regroupent les rétrécissements congénitaux acquis ainsi que les compressions extrinsèques.

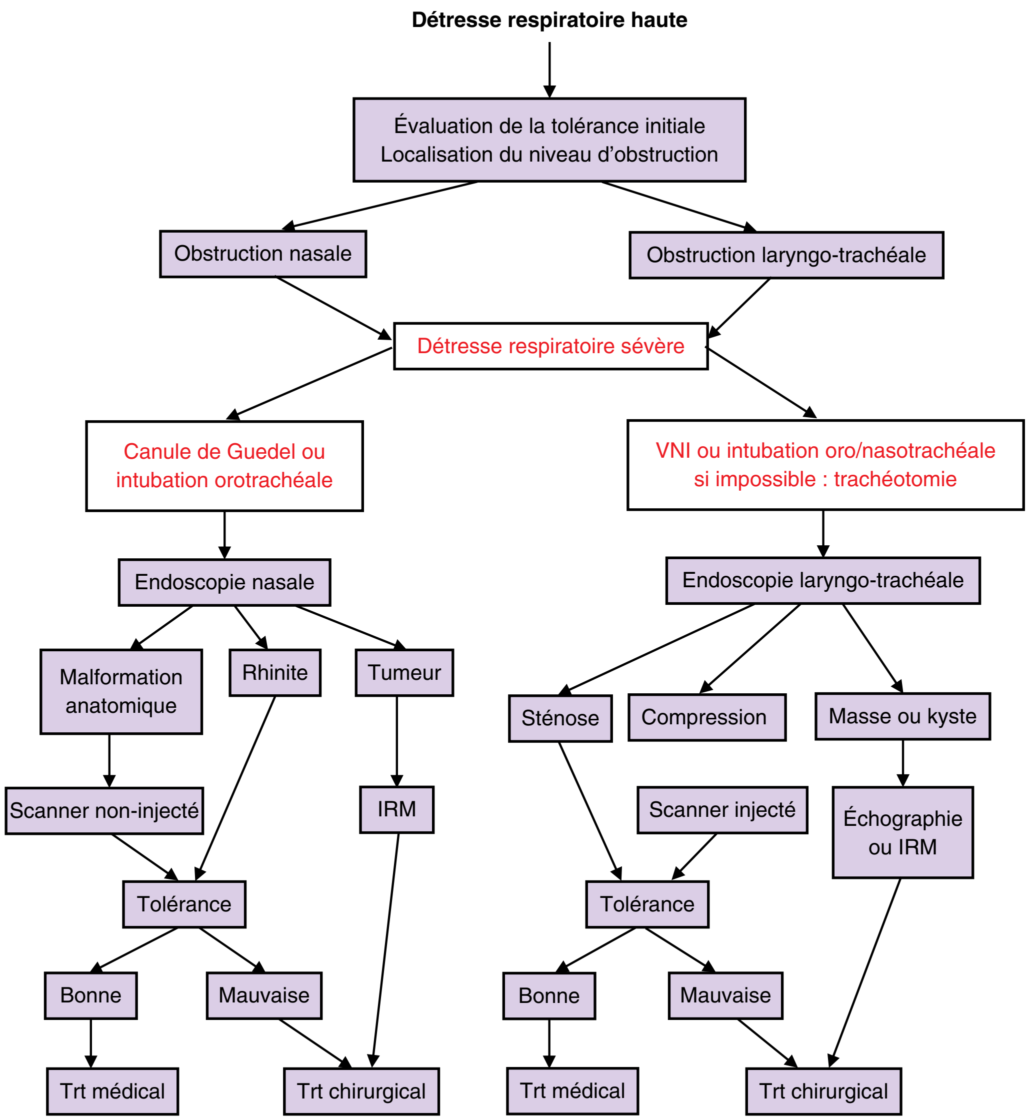


Figure 37.1

Algorithme détresse respiratoire haute du nouveau-né.
En rouge : gestion en situation d'urgence ; Trt : traitement ; VNI : ventilation non invasive.

La sténose sous-glottique et trachéale

L'étiologie

Elle peut être d'origine **congénitale ou acquise** (figure 37.2). Le degré de sténose est très variable, peut être total ou subtotal dans les atrésies laryngées. Les formes acquises sont généralement liées à une **intubation** par ischémie résultant de la compression de la muqueuse du cricoïde, qui va induire le développement d'une inflammation conduisant à une sténose fibreuse (figure 37.3). Chez l'enfant prématuré, la souplesse du cartilage permet de réduire le risque d'ischémie, mais l'intubation pourra générer des lésions spécifiques sur la partie postérieure du plan glottique ou sous forme de kystes canalaires multiples par obstruction des canaux excréteurs des glandes muqueuses (figure 37.4).

Au niveau trachéal, les sténoses fibreuses post-intubation restent rares chez le nouveau-né. En revanche, les sténoses observées correspondent le plus souvent à une **hypoplasie de la trachée**, en rapport avec la présence d'anneaux cartilagineux complets sur une hauteur variable, d'un anneau à l'ensemble de la trachée et des bronches souches (figure 37.5). Ces malformations sont par ailleurs souvent associées à des malformations vasculaires médiastinales, notamment la présence d'une artère pulmonaire gauche aberrante, formant le « sling-ring » syndrome (figures 37.6 et 37.7).

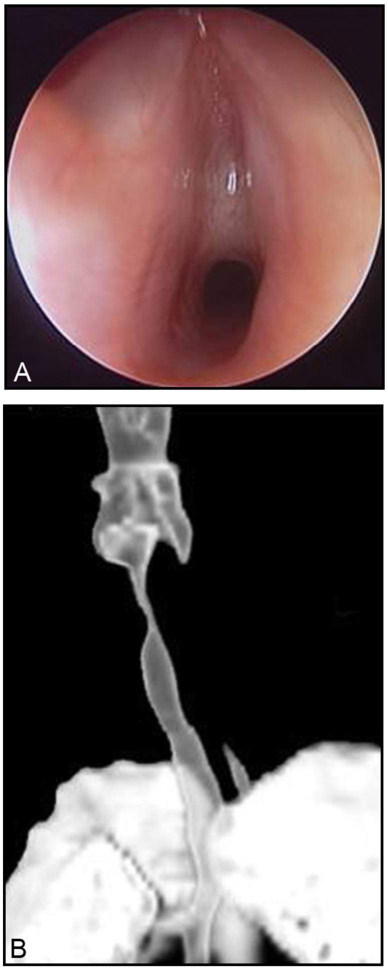


Figure 37.2

Sténose sous-glottique congénitale.
Patient porteur d'une sténose sous-glottique sévère non franchissable par l'endoscope. Le bilan scannographique permet d'évaluer la filière respiratoire sous-jacente.
A : l'examen endoscopique montre un rétrécissement cartilagineux sous-glottique.
B : imagerie scannograhique d'une sténose sous-glottique congénitale.

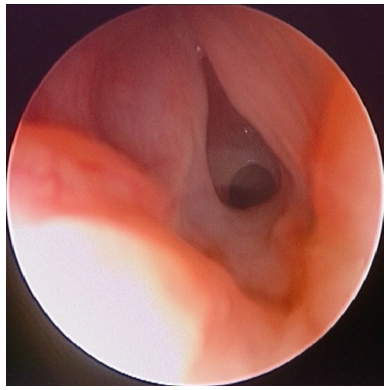


Figure 37.3

Sténose sous-glottique acquise.
Chez le nouveau-né, les lésions post-intubation prédominent dans la région glottique postérieure. Dans ce cas, on observe une bride fibreuse sous-glottique postérieure associée à une sténose fibreuse à hauteur du cricoïde.

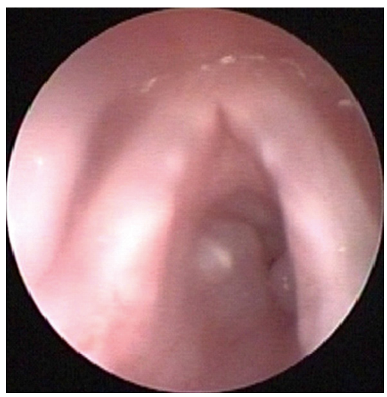


Figure 37.4

Kystes canalaires multiples.
Chez l'ancien prématuré, l'intubation peut induire des lésions spécifiques à type de kystes canalaires multiples, pouvant induire une réduction importante de la filière respiratoire.



Figure 37.5

Hypoplasie trachéale.
Reconstruction scannographique d'un nouveau-né présentant une hypoplasie trachéale touchant les deux tiers inférieurs de la trachée et se prolongeant par un « bridging bronchus » alimentant le poumon gauche mais aussi les lobes moyens et inférieurs droits.



Figure 37.6

Compression trachéale.
Double arc aortique enserrant la trachée induisant une compression antéro-bilatérale de la trachée.

La symptomatologie

Elle est partiellement corrélée au degré de rétrécissement mais, chez le nouveau-né, la dyspnée laryngée n'est significative qu'au-delà d'une réduction de la surface d'au moins 70 %. En revanche, il est important de **retenir que si la tolérance est habituellement bonne chez le nouveau-né, la dégradation respiratoire peut être extrêmement brutale** compte tenu de la petite taille de la filière résiduelle. La dyspnée laryngée est une bradypnée inspiratoire, souvent associée à un tirage sus-sternal et intercostal et à un stridor.

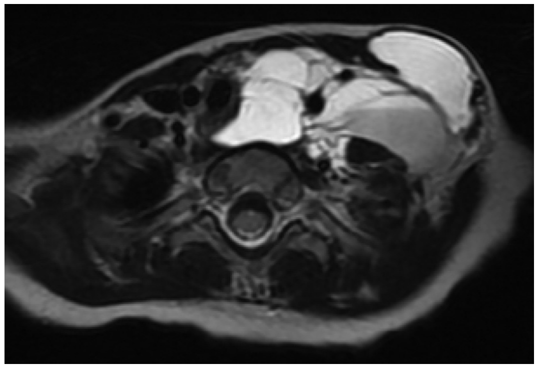


Figure 37.7

Compression trachéale.
Nouveau-né présentant un volumineux lymphangiome kystique cervico-médiastinal refoulant la trachée et entraînant une compression modérée de cette dernière.

Lorsque l'obstruction est trachéale, le bruit respiratoire, plus rauque à type de cornage, et la dyspnée concerneront les deux temps de la respiration, souvent associée à la présence d'une toux rauque ou aboyante.

Les **signes de gravité** doivent être recherchés systématiquement : bradypnée inspiratoire, respiration superficielle, pauses respiratoires, tirage intercostal, pâleur, sueurs, tachycardie, HTAP, bradycardie, malaise. **Dans les formes chroniques, la symptomatologie respiratoire est moins parlante et les signes de gravité seront des signes généraux** tels que des difficultés alimentaires avec un fractionnement des prises, une stagnation pondérale, une hypotonie, une rétraction thoracique fixée.

L'évaluation de la tolérance, dans les dyspnées laryngées aiguës, repose sur **l'enregistrement cardiorespiratoire en continu associé à la gazométrie**, à la recherche d'une hypoxie et d'une hypercapnie. Dans les formes chroniques, ces examens peuvent être normaux ou subnormaux. **En cas de discordance avec la clinique, une polysomnographie** permettra de rechercher un syndrome apnéique ou un syndrome d'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures. En présence de ces deux situations, une **échographie cardiaque** sera demandée afin d'éliminer une hypertension artérielle pulmonaire.

Le diagnostic

Le diagnostic repose sur la **visualisation du rétrécissement laryngé** soit par fibroscopie souple sous anesthésie locale, soit par endoscopie rigide sous anesthésie générale, ce qui permettra en outre une mesure précise de la filière résiduelle. L'examen endoscopique recherchera des lésions associées sur l'ensemble de la filière laryngo-trachéale (figure 37.8).



Figure 37.8

Papillomatose laryngée.
La papillomatose laryngée est liée à une infection à Herpes Papilloma Virus. La papillomatose laryngée est habituellement diagnostiquée devant un tableau de dysphonie. Néanmoins, lorsque la prolifération papillomateuse est importante, elle peut induire une dyspnée laryngée.

L'imagerie est peu utile dans les malformations laryngées. Le scanner des voies respiratoires sera néanmoins utile en cas de sténose non franchissable afin de déterminer l'aspect et les dimensions de la filière sous-jacente, ainsi qu'en cas de sténose trachéale afin de rechercher des anomalies vasculaires associées. Les structures cartilagineuses ne pourront être analysées qu'en échographie, notamment dans le cadre des sténoses latéro-latérales à type de cricoïde elliptique.

La prise en charge

La prise en charge sera discutée en fonction de la nature de la lésion ainsi que de sa tolérance. **Pour les formes bien tolérées**, la correction des facteurs aggravants (reflux gastro-œsophagien, allergie, déficits immunitaires…) sera associée à une surveillance clinique visant à contrôler la bonne tolérance durant la croissance.

Pour les formes symptomatiques, cette prise en charge pourra reposer sur un abord endoscopique permettant de réséquer ou dilater une sténose fibreuse, mais aussi de réaliser un élargissement endoscopique d'une sténose cartilagineuse. Dans les formes complexes ou étendues, le recours à une voie d'abord cervicale est nécessaire afin d'élargir par interposition de cartilage ou de réséquer la sténose avec remise en continuité de la filière. Le traitement chirurgical des lésions trachéales basses nécessitera le plus souvent le recours à une circulation extracorporelle durant l'intervention.

Quelles que soient les techniques utilisées, le risque d'échec pourra conduire à une trachéotomie avec calibrage. De même, le risque de récidive ainsi que la croissance aléatoire de la reconstruction nécessite un suivi au long cours de ces patients.

La laryngomalacie

Elle correspond à un collapsus inspiratoire des structures supra-glottiques pouvant concerner tout ou partie des structures de la margelle, épiglotte, aryténoïdes et replis ary-épiglottiques.

La laryngomalacie se caractérise par un **stridor** d'apparition néonatale, isolé, marqué par une **aggravation progressive** jusque l'âge de six mois, avant d'involuer pour disparaître vers 18 mois. L'étiologie reste incertaine et probablement multifactorielle.

La laryngomalacie peut être associée à d'autres malformations, particulièrement des voies respiratoires, notamment dans les formes sévères.

Le **diagnostic repose sur la fibroscopie** des voies respiratoires qui objectivera le collapsus supra-glottique. Dans les formes sévères ou en présence d'une symptomatologie atypique, l'exploration sous-glottique sera nécessaire pour éliminer une anomalie laryngo-trachéale associée (figure 37.9).

Les formes sévères sont liées à l'obstruction supra-glottique responsable d'une détresse respiratoire chronique et peuvent s'observer dans 10 à 15 % des patients porteurs de laryngomalacie.

La prise en charge est identique à celle des sténoses avec une prise en charge des facteurs aggravants et une surveillance clinique jusqu'à la fin de la phase d'aggravation naturelle. En cas de mauvaise tolérance, une prise en charge chirurgicale sera proposée, reposant sur la résection des tissus se collabant. En cas de pharyngomalacie associée, qui

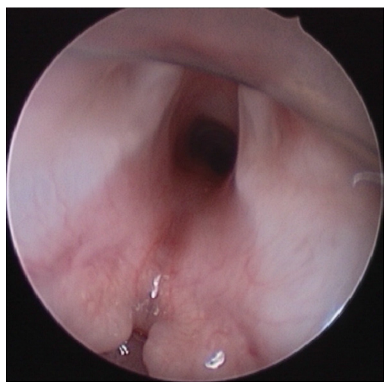


Figure 37.9

Diastème laryngé.
Le diastème laryngé est caractérisé par un défect des structures laryngées postérieures. Le collapsus inspiratoire des berges muqueuses dans la lumière peut induire une dyspnée.

évoque une hypotonie globale du carrefour, probablement d'origine centrale, une ventilation non invasive au long cours, voire une trachéotomie, peuvent être nécessaires compte tenu du risque important d'échec du traitement chirurgical dans ce contexte.

La paralysie des cordes vocales

Il s'agit de la **deuxième cause de stridor néonatal**. La paralysie peut être unie ou bilatérale, d'origine congénitale ou acquise, notamment dans le cadre de la chirurgie cardiaque, du canal artériel et des troncs supra-aortiques.

Dans les formes congénitales, un bilan étiologique associant ETF et IRM du tronc, échographie cervicale, cardiaque et des troncs supra-aortiques (ou scanner cervico-médiastinal) recherchera une malformation sur le trajet des récurrents.

Les formes unilatérales sont habituellement bien tolérées et ne nécessitent qu'une surveillance clinique associée à la correction des facteurs d'aggravation. Dans les formes bilatérales, la prise en charge pourra nécessiter une VNI, des gestes endoscopiques de section glottique (cordotomie) ou d'élargissement glottique (aryténoïdopexie, laryngoplastie postérieure), une réinnervation, ou une trachéotomie.

Les malformations kystiques laryngées

L'obstruction des voies respiratoires peut être liée à la présence de kystes congénitaux principalement dans la région ventriculaire ou valléculaire (figure 37.10). Ces lésions créent une **obstruction supra-glottique souvent sévère, rendant difficile, voire dangereuse, l'intubation au laryngoscope**. Le diagnostic est confirmé par l'échographie ou le scanner qui confirmera la nature liquidienne. Le traitement repose sur **l'exérèse chirurgicale rapide**, généralement par voie endoscopique.

Les kystes canalaires sont une entité spécifique des anciens prématurés et correspondent à l'occlusion des canaux des glandes muqueuses sous-glottiques par l'intubation prolongée (figure 37.4). Ces kystes, généralement de petite taille et peu évolutifs, peuvent néanmoins créer une sténose sous-glottique s'ils sont nombreux. Dans ce cas, leur résection par voie endoscopique pourra être nécessaire.

Les compressions extrinsèques

Les compressions extrinsèques touchent principalement la filière pharyngée supra-glottique et la trachée, le larynx étant peu sensible à la compression.

Les compressions sont le fait de masses tissulaires (tératomes, hamartomes, tumeurs nerveuses, fibrosarcomes congénitaux…), de malformations vasculaires à bas débit (lymphangiomes, hémangiomes) et de malformations vasculaires à haut débit, notamment des troncs supra-aortiques (double arc, carotide rétro-œsophagienne, artère pulmonaire gauche aberrante…) (figure 37.11). La particularité de la trachéomalacie primitive est de présenter un affaissement trachéal en regard d'un TABC normal, sans anomalie vasculaire, cet aspect étant lié à un défaut de résistance des cartilages trachéaux.

Dans tous les cas, l'évaluation d'une compression extrinsèque nécessitera un **bilan d'imagerie fondé sur l'IRM** en cas de lésion tissulaire ou de malformation vasculaire à bas débit, et sur **l'angioscanner** en cas de suspicion de malformation vasculaire à haut débit.

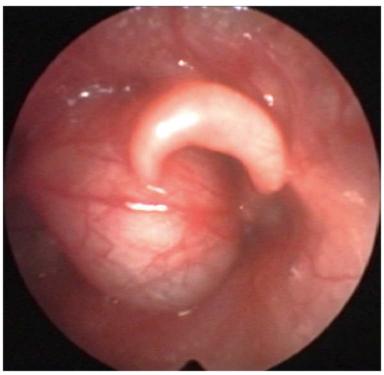


Figure 37.10
Kyste de la margelle laryngée.
L'examen endoscopique objective un volumineux kyste de la margelle laryngée gauche obstruant la filière supra-glottique.

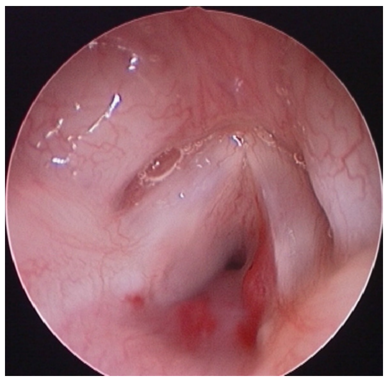


Figure 37.11
Angiome sous-glottique.
Aspect endoscopique d'un angiome sous-glottique, montrant une masse sous-muqueuse d'aspect vascularisé, qui obstrue la partie postéro-latérale droite de la filière sous-glottique.

Le traitement de ces lésions dépendra de leur nature, de leur localisation, de leur retentissement, et de leur potentiel évolutif.

L'obstruction pharyngée

L'obstruction d'origine pharyngée concerne l'oro ou le rhino-pharynx. Elle est habituellement liée à un obstacle basi-lingual, le plus souvent en rapport avec une glossoptose, généralement associée à une rétromandibulie. L'obstruction oropharyngée peut aussi être en relation avec une macroglossie postérieure ou une atteinte tumorale pharyngée ou para-pharyngée.

Au niveau rhino-pharyngé, l'obstruction peut être en rapport avec une obstruction vélo-pharyngée, le plus souvent liée à une hypotonie vélaire, ou une obstruction d'origine tumorale (hairy polyp, tératome, méningocèle sphénoïdale).

Le cas particulier des obstructions des voies respiratoires de diagnostic anténatal

Certaines obstructions peuvent être diagnostiquées en période anténatale, soit devant un effet de masse sur la filière, soit devant une obstruction complète des voies respiratoires avec distension majeure des poumons (« *Congenital High Airways Obstruction Syndrom* »). Dans ces situations, si le pronostic fœtal le permet et que la grossesse est poursuivie, la prise en charge périnatale spécifique pourra être proposée afin d'éviter le risque d'accident anoxo-ischémique surajouté. Cette prise en charge reposera sur un contrôle immédiat des voies respiratoires, en circulation materno-fœtale après césarienne (EXIT procedure) ou en sécurisant l'accouchement par la présence d'un ORL avec matériel d'intubation difficile et de trachéotomie.

L'obstruction nasale

Le nouveau-né ayant une respiration nasale exclusive, toute obstruction de la filière nasale induira une gêne respiratoire, la cause pouvant être congénitale ou acquise.

La **symptomatologie** est variable selon le degré d'obstruction. Elle peut se traduire par une gêne modérée, préférentiellement lors de l'alimentation, associée à un bruit respiratoire à type de ronflement, mais peut aussi conduire à une détresse respiratoire haute en cas d'obstruction sévère.

Le **diagnostic** repose sur la **rhinoscopie antérieure** complétée d'un examen endoscopique permettant de localiser le niveau et la nature de l'obstacle. Un scanner non injecté du massif facial permettra de confirmer le diagnostic en cas de malformation anatomique, mais devra être complété d'une IRM en cas de masse tumorale.

Dans les formes sévères, la prise en charge repose sur la mise en place d'une **canule de Guedel** ou d'une intubation oro-trachéale afin de stabiliser l'enfant en attendant la réalisation du bilan étiologique.

La déviation septale congénitale

Elle peut être liée à une compression faciale anténatale ou plus rarement à un traumatisme per-natal. Le traitement est médical, visant à réduire l'encombrement nasal et l'inflammation de la muqueuse. Un traitement chirurgical peut être discuté exceptionnellement en cas d'obstruction sévère ne répondant pas au traitement médical. Il réalisera une réduction à minima des déformations

La sténose congénitale des orifices piriformes (SCOP)

Elle correspond au rétrécissement osseux de la partie antérieure des fosses nasales. La SCOP (figure 37.12) **peut être associée dans près de la moitié des cas à des anomalies de la ligne médiane** (incisive médiane unique, un hypertélorisme orbitaire, une hypoplasie maxillaire, une hypoplasie de la selle turcique associée à une hypoplasie pituitaire, holoprosencéphalie). Elle peut s'intégrer plus rarement dans un cadre tel que les trisomies 13 ou 18, les délétions chromosomiques 18p, 13q, 5q, le syndrome d'alcoolisation fœtale et la fœtopathie liée au diabète de type 1 chez la mère.

Le **diagnostic** est suspecté lors du passage de la sonde d'aspiration dans le nez, retrouvant un **blocage environ deux centimètres après l'orifice narinaire**, de contact osseux. De la même façon, la rhinoscopie antérieure et l'endoscopie nasale confirmeront le rétrécissement nasal antérieur avec la présence d'un contact plus ou moins important entre l'orifice piriforme et le septum. Le test au miroir permettra généralement d'objectiver la présence d'un flux d'air résiduel minime. L'examen du sillon vestibulaire supérieur pourra permettre d'observer la présence ou non d'un bourgeon dentaire incisif médian ou l'absence de frein de la lèvre supérieure.

Le diagnostic sera confirmé par la réalisation d'un **scanner spiralé** non injecté du massif facial retrouvant une réduction de calibre de la partie antérieure de la fosse nasale, cette dernière étant normalement rectiligne.

Le bilan sera en outre complété par un bilan ante-hypophysaire, une IRM cérébrale, un examen clinique complet et des bilans ciblés en cas de malformations associées.

Le traitement initial vise à améliorer la ventilation nasale, au moins temporairement, par la mise en place d'une corticothérapie générale ou locale, associée à une rétraction de la muqueuse par du sérum salé hypertonique et la mise en place d'un traitement anti-reflux. Ce traitement médical reste généralement insuffisant pour stabiliser l'enfant imposant un traitement chirurgical.

L'atrésie choanale

L'atrésie choanale (figure 37.13) est définie comme l'absence de perméabilité de la partie postérieure des fosses nasales.

Sur le plan anatomique, l'atrésie est plus fréquemment unilatérale (60 à 70 % des cas) et de structure mixte fibreuse et osseuse (70 % des cas) plutôt que purement osseuse (30 %).

L'atrésie choanale peut être isolée ou s'intégrer dans un contexte malformatif dans plus de la moitié des cas. Les formes associées sont beaucoup plus fréquentes dans les formes bilatérales. Dans ce cadre l'atrésie choanale peut s'intégrer dans une association CHARGE (*coloboma, heart defects, atresia choanae, retarded growth, genitourinary abnormalities and ear anomalies/deafness*), une trisomie 21, une craniosynostose syndromique, les fœtopathies toxiques au carbimazole et methimazole, sulfamides. En dehors de ces associations syndromiques, l'atrésie choanale peut être associée à tout type de malformation qu'il faudra

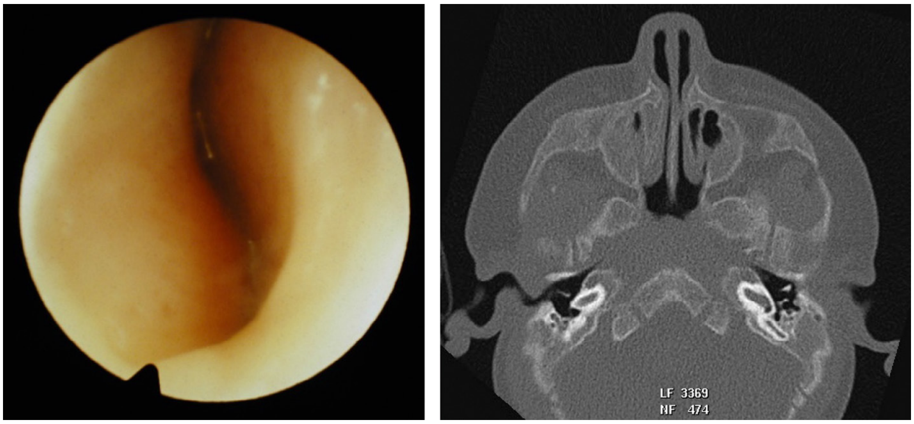


Figure 37.12

Sténose congénitale des orifices piriformes.
L'endoscopie nasale retrouve une obstruction majeure de la partie antérieure des fosses nasales, avec un contact direct entre les parois de l'orifice piriforme et le septum nasal. Le scanner du massif facial confirme le diagnostic en montant le rétrécissement osseux de la partie antérieure des fosses nasales.

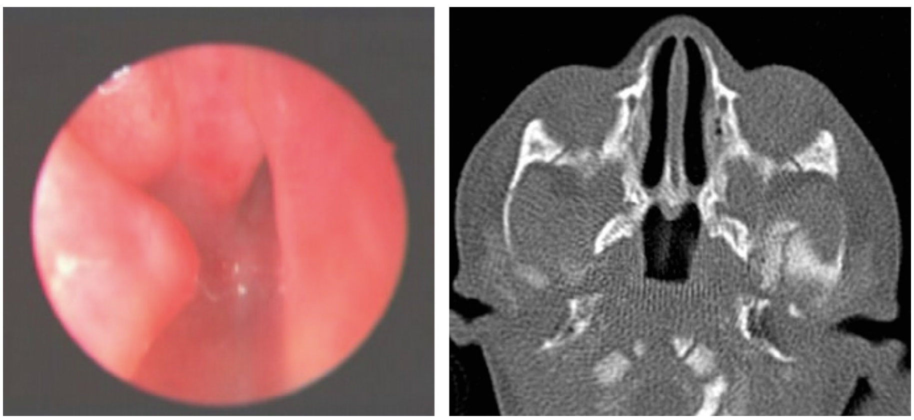


Figure 37.13

Atrésie choanale.
Vue endoscopique d'une atrésie choanale, objectivant l'obstruction complète de la partie postérieure des fosses nasales. Le scanner du massif facial confirme le diagnostic avec une obstruction complète de la partie postérieure des fosses nasales de nature mixte, associant une part osseuse et une part fibreuse centrale.

rechercher par l'examen clinque, un bilan malformatif de débrouillage et l'avis d'un généticien.

Sur le plan clinique, la **symptomatologie** est marquée par un tableau de détresse respiratoire haute, généralement initial et sévère dans les formes bilatérales. Le test de perméabilité nasale est négatif avec la perception d'un contact dur à la partie postérieure des fosses nasales (4 à 5 cm chez le nouveau-né). Dans les formes unilatérales, l'obstruction est généralement modérée, excepté en cas de déviation septale controlatérale ou de rhinite néonatale associée. Le diagnostic des formes unilatérales est généralement plus tardif, posé devant un tableau de rhinorrhée unilatérale chronique.

L'endoscopie nasale et le scanner du massif facial confirmeront le diagnostic en objectivant le mur atrétique à la partie postérieure des fosses nasales.

Le **traitement** de l'atrésie choanale consiste en la **reperméabilisation chirurgicale** du mur atrétique habituellement par voie endonasale. Dans les formes bilatérales, le traitement est proposé en urgence, au décours du bilan morphologique et malformatif, la détresse respiratoire étant temporairement stabilisée par l'utilisation d'une **canule oro-pharyngée de Guedel ou Mayot**, le recours à un masque laryngé ou à l'intubation oro-trachéale. Pour les formes unilatérales, le traitement est habituellement différé après l'âge de trois ans, selon la symptomatologie et la demande sociale liée à la rhinorrhée chronique.

Les autres malformations congénitales

Certaines malformations nasales rares peuvent conduire à une obstruction respiratoire, telle que les arhinies, les hypoplasies narinaires, les hypoplasies nasales (syndrome binderoïde), les hypoplasies des fosses nasales associées aux facio-sténoses. L'évaluation anatomique nécessite une endoscopie nasale associée à un scanner du massif facial. Le traitement sera discuté selon la tolérance et la complexité de la situation, et pourra reposer sur un geste de reconstruction, une ventilation non invasive ou une trachéotomie.

Les masses intranasales

L'obstruction nasale peut être révélatrice d'une masse intranasale pouvant être d'origine neuro-ectodermique (gliome, méningocèle) ou mésenchymateuse (angiome, *hairy-polyp*, tératomes…).

L'endoscopie nasale permettra d'évoquer le diagnostic. Ce dernier sera confirmé par l'imagerie, associant scanner et IRM du massif facial afin de déterminer la nature de la lésion, mais aussi son extension ou ses rapports avec le système nerveux central.

Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale associée, si besoin, à la reconstruction de la base du crâne. Le délai de prise en charge sera guidé par l'importance de l'obstruction, le risque évolutif ainsi que le risque de complication propre à chaque lésion.

Pour en savoir plus

Bedwell JR, Choi SS. Are stents necessary after choanal atresia repair? Laryngoscope 2012 ; 122 : 2365–6.

Burrow TA, Saal HM, de Alarcon A, Martin LJ, Cotton RT, Hopkin RJ. Characterization of congenital anomalies in individuals with choanal atresia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009 ; 135 : 543–7.

Devambez M, Delattre A, Fayoux P. Congenital nasal pyriform aperture stenosis: diagnosis and management. Cleft Palate Craniofac J 2009 ; 46 : 262–7.

Halimi C, Nevoux J, Denoyelle F, Garabedian EN, Leboulanger N. Acquired subglottic cysts: management and long term outcome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012 ; 76 : 589–92.

Hedlund G. Congenital frontonasal masses : developmental anatomy, malformations, and MR imaging. Pediatr Radiol 2006 ; 36 : 647–62.

Lim J, Hellier W, Harcourt J, Leighton S, Albert D. Subglottic cysts: the Great Ormond Street experience. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003 ; 67 : 461–5.

Losee JE, Kirschner RE, Whitaker LA, Bartlett SP. Congenital nasal anomalies : a classification scheme. Plast Reconstr Surg 2004 ; 113 : 676–89.

Lyons M, Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP. Congenital and acquired developmental problems of the upper airway in newborns and infants. Early Hum Dev 2012 ; 88 : 951–5.

Podoshin L, Gertner R, Fradis M, Berger A. Incidence and treatment of deviation of nasal septum in newborns. Ear Nose Throat J 1991 ; 70 : 485–7.

Saafan ME. Endoscopic management of congenital bilateral posterior choanal atresia: value of using stents. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013 ; 270 : 129–34.

Schroeder Jr. JW, Holinger LD. Congenital laryngeal stenosis. Otolaryngol Clin North Am 2008 ; 41 : 865–75.

Chapitre 38

Malformations pulmonaires

N. Khen-Dunlop, C. Delacourt

PLAN DU CHAPITRE

Les progrès de l'imagerie prénatale au cours des 10 dernières années ont radicalement changé le diagnostic et la prise en charge des malformations pulmonaires congénitales (MPC) et il est devenu désormais très rare que ces malformations ne soient pas identifiées en prénatal. La majorité de ces malformations diagnostiquées en prénatal restent asymptomatiques après la naissance, posant la question d'une exérèse chirurgicale préventive systématique ou de leur surveillance sans exérèse.

Bref rappel physiopathologique

Les MPC regroupent différentes entités histologiques : malformations adénomatoïdes kystiques pulmonaires (MAKP), séquestrations, atrésies bronchiques, emphysèmes lobaires congénitaux, et kystes bronchogéniques. Des chevauchements sont fréquemment observés entre ces différentes malformations, faisant penser qu'il existe une séquence malformative commune. Les MPC sont probablement secondaires à une anomalie lors de la formation des voies aériennes de conduction, entre la septième et la 17e semaine de gestation. Différentes hypothèses pathogéniques sont discutées, impliquant des phénomènes obstructifs sur les voies aériennes en formation, ou une mauvaise régulation de facteurs moléculaires contrôlant la morphogenèse des voies aériennes, comme le FGF10.

Le prénatal

Le diagnostic échographique

Les malformations pulmonaires peuvent prendre deux aspects échographiques chez le fœtus, parfois associés : hyper-échogènes (denses) ou hypo-échogènes (kystiques). Les aspects échographiques ne sont pas prédictifs du type histologique de la MPC. Les images kystiques sont, dans la très grande majorité des cas, des MAKP, mais peuvent également correspondre à des séquestrations ou des atrésies bronchiques, et très exceptionnellement à des kystes bronchogéniques. Les images hyper-échogènes peuvent correspondre à tous les types de MPC. Les malformations kystiques sont les lésions les plus fréquemment vues en prénatal, les malformations hyper-échogènes, sans kyste visible, ne représentant qu'environ un quart des MPC identifiées en prénatal. Une artère systémique, naissant le plus souvent de l'aorte, peut être visualisée dès la période prénatale. Il peut s'agir d'une séquestration ou d'une vascularisation systémique associée à une autre MPC. Cette vascularisation systémique peut n'être identifiée que sur l'imagerie postnatale.

L'IRM fœtale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également une excellente méthode pour l'évaluation morphologique et volumétrique du poumon fœtal, et peut compléter l'échographie lorsque les résultats sont d'interprétation difficile. Il n'y a toutefois actuellement aucune supériorité démontrée de l'IRM sur l'échographie dans le suivi des MPC.

La symptomatologie prénatale

Par leur volume, les malformations pulmonaires peuvent être responsables de compression sur les structures de voisinage, et en particulier sur le médiastin. Une déviation médiastinale est présente dans plus du tiers des cas, et peut s'associer à un hydramnios dans moins de 20 % des cas ainsi qu'à une ascite dans moins de 10 % des cas (figure 38.1). Dans les formes les plus sévères, une anasarque peut être observée, compromettant le pronostic fœtal. Cette complication reste très rare et survient dans moins de cinq pour cent des cas.



Figure 38.1

IRM fœtale thoracique.
IRM fœtale montrant une volumineuse malformation pulmonaire congénitale avec kystes multiples de petite taille, compliquée d'une déviation médiastinale majeure, d'ascite et d'hydramnios.

Les interventions prénatales

Quel que soit le type de MPC, une diminution du volume peut être observée après la 30e semaine de gestation, résultant en une amélioration de l'aspect du parenchyme du poumon et de la tolérance du fœtus. Cette réduction est plus fréquente dans les formes hyper-échogènes non kystiques.

Deux indications de gestes en prénatal sont retenues : l'anasarque et l'hyperpression thoracique persistante (déviation médiastinale majeure, compression cardiaque, inversion des coupoles diaphragmatiques). Pour les malformations kystiques, un drainage kysto-amniotique peut être proposé afin de lever cette hyperpression thoracique. Des drains peuvent également être placés pour évacuer un épanchement pleural compressif. Le traitement prénatal des lésions hyper-échogènes est encore débattu : sclérose de la masse, coagulation d'un pédicule vasculaire systémique, corticothérapie maternelle …

Les gestes en chirurgie ouverte avec hystérotomie maternelle et thoracotomie fœtale ont également été réalisés pour les malformations solides. La série de l'équipe américaine de Scott Adzick est la plus grande à ce jour, avec 24 cas en 15 ans, opérés entre 21 et 34 semaines. Le taux de survie fœtale était d'environ 50 %. La moitié des décès étaient survenus pendant l'opération, lors de la résection de la malformation, et l'autre moitié dans les heures qui ont suivi le geste sur une bradycardie fœtale, des contractions utérines non contrôlées ou une chorioamniotite. Du fait du risque maternel et du très faible bénéfice fœtal, ces interventions ne sont pas réalisées par les équipes françaises.

La prise en charge néonatale

Le lieu de naissance

L'histoire naturelle prénatale de la MPC permet de guider le choix du lieu de naissance qui pourra souvent être la maternité de proximité. Le registre français des Maladies Respiratoires Rares (RespiRare) montre que seulement un quart des enfants naissant avec une MPC ont eu une détresse respiratoire néonatale, directement attribuable à la MPC. La gène respiratoire (polypnée, tirage, …) était souvent modérée, le recours à une oxygénothérapie et/ou à un support ventilatoire n'étant nécessaire que dans la moitié de ces cas avec détresse, soit environ 10 % des cas. Le taux de décès néonatal était de 2 %.

Les **facteurs prédictifs de survenue d'une détresse respiratoire néonatale** sont la survenue de **signes importants de compression** en prénatal (ascite, hydramnios) et/ou **un volume important de la MPC**. Il existe un paramètre rapportant le volume de la MPC au périmètre crânien du fœtus (CVR, *Congenital pulmonary malformation Volume Ratio*), qui est fortement corrélé au risque de détresse respiratoire néonatale. Deux tiers des enfants avec un CVR > 0,84 au cours de la grossesse ont des symptômes respiratoires à la naissance, et la moitié ont des symptômes sévères nécessitant l'administration d'oxygène et/ou un support ventilatoire. La gêne respiratoire est souvent spontanément résolutive, une intervention chirurgicale n'étant finalement réalisée dans la période néonatale que pour six pour cent des enfants qui naissent avec une MPC. Il n'est pas exclu que la MPC retarde la clairance du liquide pulmonaire ou induise un degré modeste d'hypoplasie pulmonaire contribuant à cette détresse respiratoire transitoire.

Néanmoins, lorsque ces facteurs de risque sont présents, la naissance se déroulera au mieux dans une maternité de type 3, associée à une unité de soins intensifs et un service de chirurgie infantile (figure 38.2).

En l'absence de signes de compression prénatale par la malformation, et plus particulièrement lorsque les MPC sont de petite taille, avec des CVR bas, aucune symptomatologie néonatale n'est observée dans la quasi-totalité des cas. La naissance peut donc se dérouler dans une maternité de type 2 après l'accord de l'équipe pédiatrique locale. Dans moins de cinq pour cent des cas, une détresse respiratoire peut néanmoins survenir, le plus souvent peu sévère. Les parents doivent donc être avertis de cette éventualité rare, et de la nécessité potentielle d'un transfert du nouveau-né. Cependant, la fréquence des signes respiratoires chez le nouveau-né et leurs origines diverses nécessitent d'évaluer l'imputabilité de la malformation afin de décider de la prise en charge.

Le bilan post-natal des malformations de diagnostic prénatal

L'apparente régression des malformations pulmonaires sur l'échographie du troisième trimestre ne doit pas être interprétée comme une disparition complète de la malformation, même si celle-ci a pu être documentée à titre exceptionnel. Il s'agit très probablement le plus souvent d'une « perte » de l'image de la malformation du fait des changements dans la consistance du poumon fœtal normal (et donc de son échogénicité) en fin de grossesse. Un bilan morphologique post-natal (TDM ou IRM) est donc à

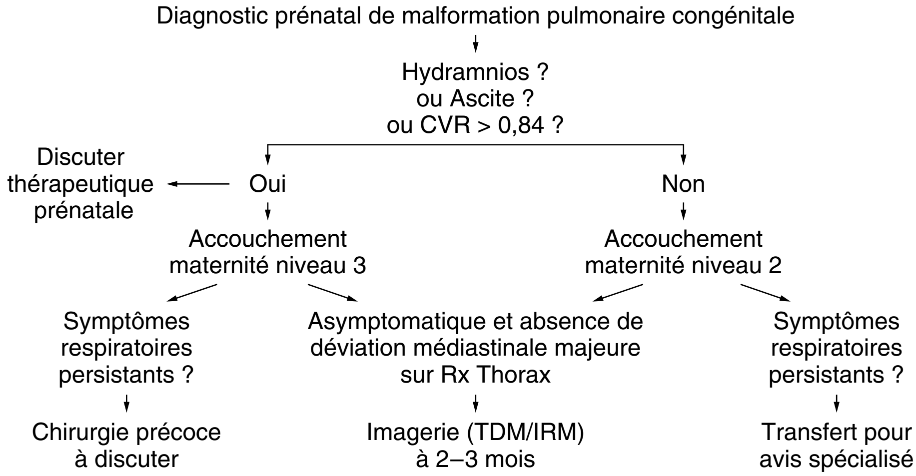


Figure 38.2

Prise en charge néonatale des malformations pulmonaires congénitales, arbre décisionnel.

réaliser, indépendamment de l'évolution prénatale et de la clinique postnatale. En l'absence de symptômes néonatals, ce bilan est **le plus souvent réalisé vers l'âge de deux-trois mois**. De manière habituelle, une radio de thorax est réalisée dans les premiers jours, même en l'absence de symptômes, afin de vérifier la bonne expansion pulmonaire, de contrôler le centrage du médiastin et de s'assurer de l'absence de lésion emphysémateuse (figure 38.3).

L'évolution après la période néonatale

Les malformations pulmonaires kystiques

Avec la croissance, **l'infection est la complication la plus fréquente** des malformations kystiques, et constitue le mode habituel de révélation des malformations sans diagnostic prénatal. Ces surinfections sont toutefois rares avant l'âge de deux ans. Elles se manifestent initialement comme une pneumonie, mais avec quelques atypies qui doivent attirer l'attention : aspect souvent compressif de l'opacité pulmonaire, présence d'images kystiques au sein de l'opacité, mauvaise réponse au traitement usuel, absence de guérison radiologique. Une MPC peut aussi se révéler par des symptômes respiratoires récurrents peu ou pas fébriles, qui peuvent initialement être diagnostiqués et traités comme de l'asthme. Plus rarement, les malformations kystiques peuvent se compliquer d'hémoptysie ou de pneumothorax. Il faut alors être attentif à la possibilité d'un diagnostic différentiel rare mais grave : le pleuropneumoblastome.

La question de la potentielle dégénérescence maligne à moyen terme des malformations kystiques n'est toujours pas tranchée. Cette question touche principalement l'association décrite dans une vingtaine de cas cliniques entre malformations macrokystiques (MAKP de type 1) et carcinomes bronchiolo-alvéolaires, les mêmes mutations du proto-oncogène K-ras ayant été retrouvées dans ces deux entités. Du fait de cette incertitude, une exérèse systématique est habituellement proposée par la grande majorité des équipes pour ces malformations macrokystiques, même asymptomatiques.

Les kystes bronchogéniques

Probablement du fait de leur taille initialement réduite, les kystes bronchogéniques restent le plus souvent asymptomatiques après la naissance. C'est la présence de sécrétions intra-kystiques qui conduisent progressivement à une croissance et une mise en tension du kyste. Les symptômes sont alors liés à la compression des structures adjacentes : la trachée dans la plupart des cas, plus rarement l'œsophage ou la veine cave et le myocarde. Les kystes situés juste sous la carène sont particulièrement à risque du fait de la compression simultanée des deux bronches.

Les séquestrations

Les symptômes des séquestrations sont communs aux autres malformations pulmonaires : **gêne respiratoire et infection**. Les saignements intra-lésionnels avec hémoptysie sont rares, et l'insuffisance cardiaque (par effet shunt) exceptionnelle.

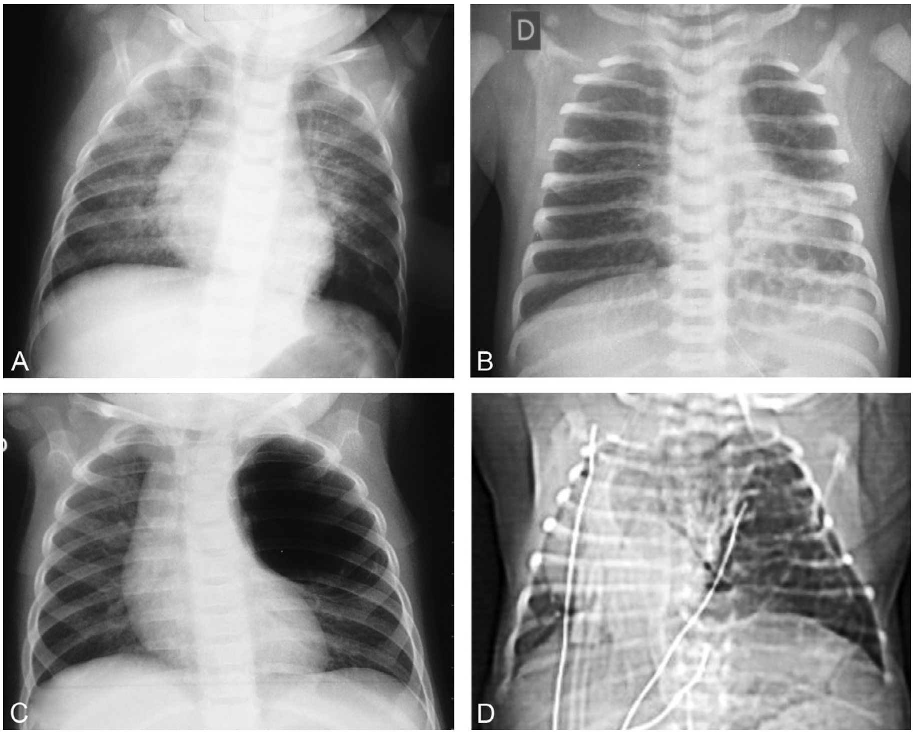


Figure 38.3

Radiographies du thorax réalisées dans les premières heures après la naissance pour le contrôle de malformations pulmonaires kystiques de diagnostic prénatal.

A : La radio de thorax est normale montrant tout au plus un petit syndrome alvéolo-interstitiel dû à une résorption incomplète du liquide pulmonaire. Le médiastin est centré et on ne visualise pas d'images bulleuses, ce qui est le cas dans la grande majorité des cas. Une surveillance clinique initiale a été proposée avec un bilan radiologique à deux mois.

B : Le parenchyme est d'aspect normal sauf au niveau de la base pulmonaire gauche où des images bulleuses sont visibles mais sans effet de masse ni sur le poumon adjacent, ni sur le médiastin. Il n'y a pas non plus de distension thoracique associée. Une surveillance clinique initiale a été proposée avec un bilan radiologique à deux mois.

C : L'hémithorax droit est normal mais le cliché montre une bulle unique et volumineuse à l'apex gauche, compressive. Le médiastin et la trachée sont modérément déviés. Une surveillance clinique rapprochée a été réalisée avec un bilan radiologique prévu à deux mois : les signes de mauvaise tolérance respiratoire ont été rappelés aux parents.

D : Il existe une déviation médiastinale majeure vers la droite ainsi que des remaniements de la quasi totalité du poumon gauche avec un pneumothorax partiel. Du fait de l'aspect compressif dès le prénatal, un drainage in utero avait été réalisé. Une exérèse de la malformation a été réalisée avant la sortie de la maternité.

Une simple surveillance peut donc être proposée, en particulier lorsque la séquestration est de petite taille et à condition qu'il n'y ait pas de kystes associés. L'embolisation percutanée a également été proposée comme alternative thérapeutique en raison d'une moindre morbidité, mais elle est à réserver aux séquestrations avec une seule artère et en l'absence de kystes associés. Ses résultats à long terme sont encore à évaluer.

L'emphysème lobaire congénital

Des **signes respiratoires fonctionnels**, avec ou sans infection associée, sont les symptômes habituels conduisant au diagnostic d'emphysème lobaire congénital. Ils se produisent **dans la majorité des cas au cours des six premiers mois de vie**. Le caractère croissant des symptômes, souvent associés à un retentissement sur les prises alimentaires et la croissance pondérale, conduit à l'exérèse chirurgicale. Mais la gêne respiratoire peut également rester modérée avec une évolution potentiellement favorable et une régression des images de surdistension. L'amélioration clinique est alors associée à l'amélioration des paramètres ventilatoires mesurés.

L'atrésie bronchique

Le diagnostic d'atrésie bronchique est souvent proposé devant une distension segmentaire ou lobaire, centrée par une opacité évocatrice de mucocèle. Ces malformations sont souvent peu évolutives, et l'intérêt de leur exérèse systématique reste discuté.

La chirurgie

Une résection chirurgicale est proposée de manière consensuelle pour les malformations pulmonaires symptomatiques. Lorsque la malformation se complique de détresse respiratoire, une exérèse rapide est habituellement nécessaire. En cas de surinfection, l'exérèse sera le plus souvent réalisée à distance de l'épisode infectieux. En fonction des possibilités techniques, des caractéristiques morphologiques de l'enfant et de la tolérance respiratoire, une thoracotomie ou une thoracoscopie pourront être proposées. Quand cela est possible, une thoracoscopie de première intention est sûrement à privilégier : les séquelles cicatricielles sont très réduites (incisions de 5 ou 3 mm) et les douleurs postopératoires moins importantes du fait de l'absence d'écartement costal. Par ailleurs, l'effet de magnification de l'optique et l'éclairage au contact de la zone de travail permettent une meilleure appréciation des détails anatomiques, y compris au niveau des culs-de-sac costo-diaphragmatiques. En revanche, le caractère inextensible de la cavité thoracique et la présence des côtes limitent les degrés de liberté des instruments et la prise de recul, particulièrement utiles pour l'exérèse des malformations volumineuses.

Dans le cas de MPC asymptomatique, lorsque la résection est décidée, l'intervention est habituellement réalisée entre six mois et deux ans. Plusieurs raisons expliquent cette tranche d'âge : le risque anesthésique moins important qu'au cours des tous premiers mois, la faible fréquence des complications de la MPC avant deux ans, le risque majoré de morbidité per et postopératoire en cas de chirurgie tardive et une potentielle meilleure compensation pulmonaire postopératoire.

Pour en savoir plus

Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. Semin Fetal Neonatal Med 2010 ; 15 : 1–8.

Beydon N, Larroquet M, Coulomb A, et al. Comparison between US and MRI in the prenatal assessment of lung malformations. Pediatr Radiol 2013 ; 43 : 685–96.

Hadchouel A, Benachi A, Revillon Y, et al. Factors associated with partial and complete regression of fetal lung lesions. Ultrasound Obstet Gynecol 2011 ; 38 : 88–93.

Hadchouel-Duverge A, Lezmi G, de Blic J, Delacourt C. Malformations pulmonaires congénitales : histoire naturelle et hypothèses pathogéniques. Rev Mal Respir 2012 ; 29 : 601–11.

Kennedy CD, Habibi P, Matthew DJ, Gordon I. Lobar emphysema : long-term imaging follow-up. Radiology 1991 ; 180 : 189–93.

Kotecha S, Barbato A, Bush A, et al. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. Paediatr Respir Rev 2012 ; 13 : 162–70.

Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg 2003 ; 12 : 17–37.

Lantuejoul S, Nicholson AG, Sartori G, et al. Mucinous cells in type 1 pulmonary congenital cystic adenomatoid malformation as mucinous bronchioloalveolar carcinoma precursors. Am J Surg Pathol 2007 ; 31 : 961–9.

Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. Pediatr Pulmonol 2009 ; 44 : 14–30.

Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, et al. Neonatal Outcomes of Prenatally Diagnosed Congenital Pulmonary Malformations. Pediatrics 2014 ; 133 : e1285–91.

Seong YW, Kang CH, Kim JT, Moon HJ, Park IK, Kim YT. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in children: safety, efficacy, and risk factors for conversion to thoracotomy. Ann Thorac Surg 2013 ; 95 : 1236–42.

Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions. Prenat Diagn 2011 ; 31 : 628–36.

Chapitre 39

Pathologies rares des protéines du surfactant : manifestations en période néonatale

R. Epaud

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Depuis la découverte de la mutation responsable de l'anomalie de la protéine B du surfactant, les progrès du diagnostic génétique ont permis d'avancer de façon notable dans le diagnostic des maladies respiratoires associées aux anomalies du métabolisme du surfactant. C'est tout d'abord la mise en évidence de la mutation hétérozygote sur le gène de la protéine C du surfactant, décrite initialement chez un nouveau-né avec une détresse respiratoire néonatale, puis rapidement chez des nourrissons dans les premiers mois de vie, qui a transformé le champ d'exploration de ces maladies. En effet ce n'était plus une pathologie rapidement létale sans aucun recours thérapeutique, mais une atteinte dont la prise en charge précoce permettait d'améliorer le pronostic. Plus récemment des mutations du gène codant pour la protéine ABCA3, que l'on croyait uniquement responsable de détresse respiratoire néonatale létale, ont été identifiées chez des enfants posant la question de leur prise en charge néonatale.

Le surfactant est un composé multimoléculaire synthétisé par les pneumocytes de type II (figure 39.1). Il est composé à 80–90 % de phospholipides (phosphatidylcholine, phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol) et à 10–15 % de protéines dont 2 à 3 % de protéines spécifiques appelées SP-A, B, C, et D. Les protéines du surfactant B et C (SP-B et SP-C) sont deux petites protéines très hydrophobes qui vont être associées à la bicouche lipidique après un processus post transcriptionnel complexe. Deux protéines jouent également un rôle important dans la synthèse du surfactant : la protéine ABCA3 (*ATP-binding cassette, sub-family A, member 3*) et la protéine NKX2-1 (*NK2 homeobox 1*) autrement dénommée TTF-1 ou TITF-1 (*thyroid transcription factor 1*). ABCA3 est une protéine transporteuse transmembranaire membre de la famille ATP binding cassette (ABC) qui est impliquée dans le transport des lipides et le stockage du surfactant. NKX2-1 est un facteur de transcription qui contrôle la synthèse de la majorité des protéines (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D et ABCA3) impliquées dans la synthèse du surfactant.

Les anomalies héréditaires du métabolisme du surfactant

Les mutations du gène *SFTPB*

Le déficit héréditaire en SP-B a été la première cause génétique de détresse respiratoire néonatale (DRNN) rapportée dans la littérature. Cette mutation est responsable d'un déficit primaire et permanent de la protéine SP-B mais également de la protéine SP-C. Le tableau classique est une **détresse respiratoire précoce** (avant la 12e heure de vie) chez un enfant à terme, peu ou pas sensible au traitement par surfactant exogène et à la ventilation conventionnelle. L'examen radiologique montre des infiltrats alvéolaires diffus, un collapsus alvéolaire avec un bronchogramme aérien ou un infiltrat réticulaire (figure 39.2 A).

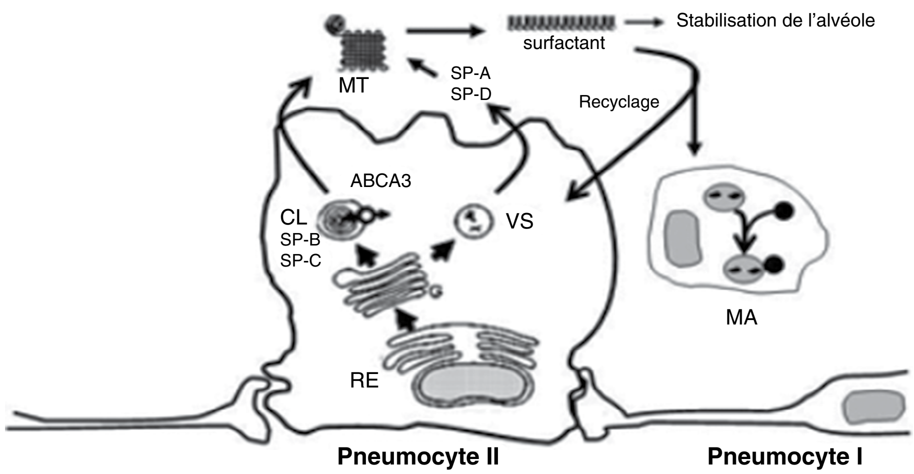


Figure 39.1

Métabolisme du surfactant.

RE : Réticulum endoplasmique ; G : golgi ; VS : vésicule sécrétoire ; CL : corps lamellaires ; MT : myéline tubulaire ; MA, macrophage alvéolaire.

D'après Delestrain et al.

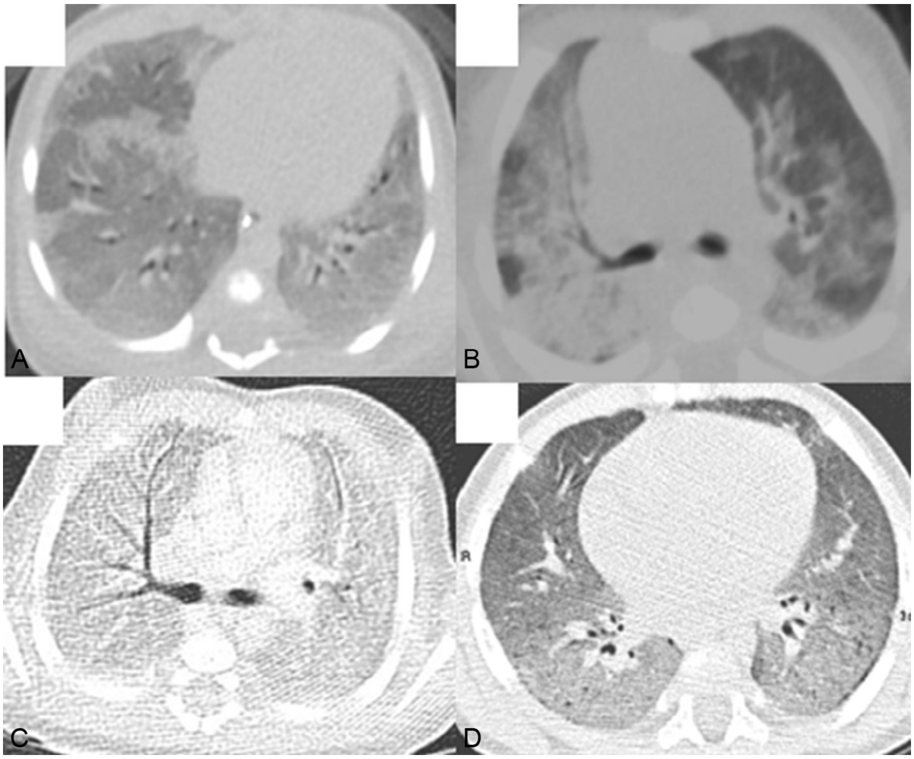


Figure 39.2

Scanner thoracique de nouveau-nés présentant :
A : une mutation homozygote de *SFTPB* (121ins2)
B : une mutation hétérozygote I73T de *SFTPC*
C : une mutation hétérozygote de *NKX2-1*
D : et une mutation homozygote d'*ABCA3*
D'après Mechri et al. et Delestrain et al.

Le déficit en SP-B est à transmission autosomique récessive. Les individus porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote ont une fonction pulmonaire normale et sont indemnes d'atteinte respiratoire. Parmi les mutations identifiées, la mutation 121ins2 est la plus fréquente. Cette mutation originaire du nord de l'Europe a une prévalence estimée à un pour 1000 individus et se trouve à l'état homozygote ou associée à d'autres mutations de *SFTPB*.

Les mutations du gène *SFTPC*

Chez l'homme, une mutation de SP-C a été initialement associée à une pathologie respiratoire néonatale très semblable à celle observée dans les déficits en SP-B. Plus récemment, plusieurs mutations de SP-C ont pu être mises en évidence comme étant responsables de pathologies respiratoires chroniques du nourrisson et de l'enfant, voire de l'adulte. Le phénotype associé aux mutations de *SFTPC* est éminemment variable. En effet, à côté des formes néonatales pouvant conduire à un décès dans les premiers mois ou les premières années de vie, des formes tardives de l'enfant et de l'adulte sont également observées.

Le tableau clinique chez l'enfant associe une **hypoxie avec dyspnée et/ou cyanose survenant dans les premières semaines de vie**, souvent révélée ou exacerbée par une pathologie infectieuse intercurrente telle que le virus respiratoire syncitial (VRS). Il s'y associe fréquemment un reflux gastro-œsophagien parfois sévère et des troubles de la motricité digestive qui peuvent être parfois initialement au premier plan. L'imagerie thoracique retrouve des images de condensation alvéolaire et un aspect en verre dépoli évocateur d'atteinte alvéolaire ou alvéolo-interstitielle (figure 39.2 B). Les mutations du gène codant pour la SP-C (*SFTPC*) sont le plus souvent observées à l'état hétérozygote et des formes familiales sont décrites. La mutation la plus fréquemment observée est la mutation p.Ile173Thr (I73T).

Les mutations du gène *NKX2-1*

La protéine NKX2-1 (également dénommée TTF-1, TITF-1, ou NK2 homeobox 1), est un membre de la famille des facteurs de transcription NK-2, identifiée initialement comme une protéine nucléaire capable de fixer la thyroglobuline. Cependant, l'expression de NKX2-1 n'est pas restreinte à

la thyroïde, mais intéresse également le cerveau et le poumon. NKX2-1 joue un rôle essentiel dans la formation et le développement pulmonaire et contrôle la synthèse de SP-B, SP-C et ABCA3.

Chez l'homme, une mutation du gène *NKX2-1* est associée à un tableau regroupant, de façon parfois incomplète, des **symptômes thyroïdiens** (hypothyroïdie parfois modérée), **neurologiques** (le tableau le plus fréquent associant hypotonie et chorée bénigne) et **pulmonaires.** L'atteinte pulmonaire **en période néonatale** est **caractérisée par une atteinte alvéolaire responsable d'une DRNN** et évoluant vers une pathologie chronique pulmonaire le plus souvent sévère (figure 39.2 C).

Les mutations du gène *ABCA3*

La protéine ABCA3 appartient à la famille des protéines transmembranaires ATP-binding cassette (ABC), connue pour ses propriétés de transporteur à travers la membrane des cellules. Comme pour SP-B, le diagnostic de déficit en ABCA3 est suspecté dans les **détresses respiratoires du nouveau-né à terme résistantes au traitement conventionnel**. Plus récemment des formes de l'enfant et de l'adolescent ont été décrites, mais la notion d'une détresse respiratoire néonatale est quasiment toujours retrouvée. La possibilité d'un sevrage de la ventilation invasive semble donc être pour les nouveau-nés avec un déficit en ABCA3 un facteur pronostic majeur. La présentation radiologique est identique à celle observée dans le déficit héréditaire en SP-B avec des plages de verre dépoli, des condensations du parenchyme pulmonaire, des kystes pulmonaires, le tout associé, et un épaississement des septa inter-lobulaires (figure 39.2 D).

L'étude en microscopie électronique à transmission de la biopsie pulmonaire révèle dans les formes sévères des corps lamellaires anormaux qui présentent des inclusions denses dans les pneumocytes II. Cet élément est assez caractéristique et peut aider au diagnostic dans l'attente du séquençage génétique.

Le gène *ABCA3* codant cette protéine est situé sur le bras court du chromosome 16 humain (locus 16p13.3) et contient 33 exons, dont 30 exons codants. Les mutations du gène *ABCA3* s'expriment sur un mode autosomique récessif.

Quand chercher une pathologie du surfactant ?

L'orientation diagnostique en fonction de la présentation clinique est résumée dans le tableau 39.1.

Tableau 39.1 Orientations cliniques des pathologies héréditaires du surfactant en période néonatale.

Détresse respiratoire néonatale	Déficit en SP-B Déficit en ABCA3 Mutation gène codant SP-C (*SFTPC*) Mutation gène codant TTF-1 (*NKX2-1*)
Détresse respiratoire d'apparition progressive dans les premières semaines de vie	Mutation SFTPC Déficit en ABCA3

La détresse respiratoire néonatale

La survenue d'une **détresse respiratoire néonatale inexpliquée et/ou anormalement sévère chez un enfant à terme** est la situation la plus classique, mais également la plus sévère, associée à des mutations des protéines du surfactant qui doit faire avant tout rechercher une mutation de *SFTPB* ou de *ABCA3*. La présence de signes d'orientation comme une hypotonie mais surtout une hypothyroïdie orientera vers une mutation de *NKX2-1*. Enfin, bien que ça ne soit pas la présentation habituellement retrouvée, notamment pour la mutation la plus fréquente (I73T), une mutation de *SFTPC* est parfois associée à une pathologie respiratoire néonatale très semblable à celle observée dans les déficits en SP-B.

La détresse respiratoire d'apparition progressive dans les premières semaines de vie

L'apparition rapidement progressive d'une insuffisance respiratoire habituellement dans les premières semaines de vie, mais parfois plus tardivement, est la présentation typique de la maladie associée à la **mutation de *SFTPC***. Elle est souvent **révélée par une pathologie virale intercurrente** comme la bronchiolite due au VRS. Une autre présentation associée à une mutation de *SFTPC* observée en période néonatale est caractérisée par la persistance ou l'apparition à quelques jours de vie de symptômes respiratoires (polypnée, tirage) et/ou d'une oxygénodépendance. Ces signes lorsqu'ils sont inexpliqués ou ne correspondent pas à l'évolution clinique habituelle, notamment en cas de prématurité, doivent conduire à une exploration.

Le diagnostic génétique

Dans tous ces cas la recherche d'une **histoire familiale** est essentielle. Elle doit être effectuée de façon minutieuse (arbre généalogique) devant toute DRNN inexpliquée. Elle permet d'orienter le diagnostic mais également les études génétiques. Une transmission autosomique dominante (mère et fille par exemple) fera rechercher une mutation de *SFTPC ou NKX2-1* alors qu'une transmission autosomique récessive orientera plutôt vers une mutation de *SFTPB* ou *ABCA3*. L'étude génétique permettra dans la majorité des cas d'affirmer le diagnostic de pathologie héréditaire du surfactant. Elle est maintenant effectuée en routine pour *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* et *NKX2-1*. Le diagnostic est simple et sans ambiguïté pour les mutations fréquentes (121ins2 pour *SFTPB*, I73T pour *SFTPC* et E292V pour *ABCA3*). La relation entre la mutation et le phénotype clinique est parfois moins évidente et peut nécessiter une confirmation par des études fonctionnelles.

La prise en charge thérapeutique

Le **pronostic du déficit en SP-B et des formes néonatales sévères en ABCA3 est, dans la grande majorité des cas, rapidement défavorable**. Malgré la ventilation assistée, le recours aux surfactants exogènes et/ou à la circulation extracorporelle, les enfants décèdent le plus souvent dans les premières semaines de vie. Les LBA itératifs sont peu efficaces dans cette forme, et la transplantation pulmonaire difficilement réalisable à cet âge.

Le traitement des pathologies du surfactant est encore actuellement centré sur l'utilisation d'anti-inflammatoires, principalement les corticoïdes. Ce traitement peu sélectif n'a pas fait à ce jour la preuve de son efficacité et est administré au prix d'effets secondaires significatifs sur le développement staturo-pondéral en général, et sur la croissance pulmonaire en particulier. Dans ce contexte, et bien que les mécanismes expliquant son efficacité ne soient pas encore élucidés, ce sont les **bolus de corticoïdes** qui sont utilisés en première intention (bolus de béthamétasone semblable à celui utilisé dans la dysplasie broncho-pulmonaire ou bolus de solumédrol chez les enfants plus grands) avec le meilleur rapport bénéfice/risque. La corticothérapie orale est parfois ajoutée initialement entre les cures puis progressivement arrêtée. L'hydroxychloroquine et l'azithromycine sont également utilisées avec succès, seules ou en association avec les corticoïdes. Enfin, la prise en charge nutritionnelle est essentielle chez des enfants avec un travail respiratoire augmenté et des apports caloriques le plus souvent diminués du fait des difficultés respiratoires. Le reflux gastro-œsophagien fréquemment associé vient aggraver la symptomatologie respiratoire et doit également être traité énergiquement.

Pour en savoir plus

Carre A, Szinnai G, Castanet M, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome : rescue by PAX8 synergism in one case. Hum Mol Genet 2009 ; 18 : 2266–76.

Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P, et al. Population-based estimates of surfactant protein B deficiency. Pediatrics 2000 ; 105 : 538–41.

Delestrain C, Flamein F, Jonard L, et al. Pathologies respiratoires de l'enfant associées à des anomalies héréditaires du métabolisme du surfactant. Rev Pneumol Clin 2013 ; 69 : 183–9.

Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, et al. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. Hum Mol Genet 2011 ; 21 : 765–75.

Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, et al. Molecular and Cellular Characteristics of ABCA3 Mutations Associated with Diffuse Parenchymal Lung Diseases in Children. Hum Mol Genet 2012 ; 21 : 765–75.

Guillot L, Carre A, Szinnai G, et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome". Hum Mutat 2010 ; 31 : E1146–1162.

Hawgood S. Surfactant protein B: structure and function. Biol Neonate 2004 ; 85 : 285–9.

Mechri M, Epaud R, Emond S, et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. Pediatr Pulmonol 2010 ; 45 : 1021–9.

Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. N Engl J Med 2001 ; 344 : 573–9.

Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. J Clin Invest 1994 ; 93 : 1860–3.

Rosen DM, Waltz DA. Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency. N Engl J Med 2005 ; 352 : 207–8.

Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1296–303.

Thouvenin G, Abou Taam R, Flamein F, et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. Arch Dis Child 2010 ; 95 : 449–54.

Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. Biol Neonate 2005 ; 87 : 283–7.

Chapitre 40

Pression positive continue nasale et ventilation non-invasive

L. Storme, S. Mur, T. Rakza

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Les techniques de pression positive continue (PPC) appliquées par voie nasale sont devenues les techniques de support ventilatoire les plus utilisées dans les services de néonatologie. En comparaison à la ventilation conventionnelle sur tube trachéal, elles présentent plusieurs avantages. Elles réduisent la morbidité respiratoire liée directement à la sonde d'intubation (infections broncho-pulmonaires) ou liée au baro-volotraumatisme. Par ailleurs, les résultats de plusieurs très larges essais randomisés ont démontré l'intérêt de l'application précoce, à la naissance, d'une PPC, chez les enfants grands prématurés à risque élevé de maladie des membranes hyalines (MMH). Enfin, il a été montré que la PPC nasale réduisait la survenue des apnées. Ainsi, il existe trois types d'indications reconnues à ces techniques : 1) l'application dès la naissance d'une PPC nasale chez l'enfant grand prématuré en prévention de la MMH; 2) en relais de la ventilation mécanique en phase aiguë des détresses ou dans la pathologie chronique (dysplasie broncho-pulmonaire); et 3) les apnées de l'enfant prématuré.

Particularités de la mécanique ventilatoire de l'enfant prématuré

Une capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) adéquate est nécessaire aux échanges gazeux pulmonaires. En l'absence de contraction des muscles respiratoires, le volume de repos (c'est-à-dire le volume de relaxation) est réduit chez l'enfant prématuré du fait d'une compliance faible de la cage thoracique et d'une compliance élevée du poumon. En d'autres termes, la cage thoracique n'est pas suffisamment rigide pour compenser le recul élastique du poumon. Le volume de relaxation est de ce fait très proche du volume de fermeture, en dessous duquel les voies aériennes distales se collabent. Cette situation « physiologique » est aggravée en cas de pathologie alvéolaire associée comme dans la MMH. Normalement, la diminution du volume alvéolaire au cours de l'expiration s'accompagne d'une compression du surfactant, ce qui en augmente son pouvoir tensio-actif. De ce fait, les forces de rétraction restent relativement stables pour des variations physiologiques du volume pulmonaire. À l'inverse, un défaut de surfactant augmente la tension de surface : tant que l'alvéole est ouverte, les forces de rétraction restent limitées. Mais l'équilibre est instable (« *deflation instability* » des Anglo-Saxons). Lorsque le rayon de l'alvéole diminue, les forces de rétraction augmentent : l'alvéole se collabe. Ce phénomène explique, au moins en partie, pourquoi la MMH est évolutive. Les alvéoles, initialement ouvertes à la naissance, se collabent à la faveur d'une diminution du volume pulmonaire. Les paramètres mécaniques du poumon suivent la même évolution. La CRF et la compliance pulmonaire diminuent. Le corollaire en est une augmentation du shunt intra-pulmonaire, donc d'une hypoxémie, et une réduction de la compliance avec comme conséquences une augmentation du travail ventilatoire et une hypoventilation alvéolaire, donc une hypoxémie/hypercapnie.

Au cours de la ventilation active chez l'enfant prématuré, des phénomènes dynamiques élèvent le volume de fin d'expiration au-dessus du volume passif de relaxation : 1) l'activation des muscles inspiratoires persiste pendant la phase expiratoire; 2) l'adduction expiratoire des cordes vocales augmente les résistances au flux expiratoire; et 3) une fréquence ventilatoire élevée réduit la durée du temps expiratoire, de telle façon que le temps expiratoire devient trop court pour permettre l'expiration complète du volume inspiré. Les deux premiers mécanismes contribuent à freiner le flux expiratoire et à prolonger la constante de temps expiratoire du système respiratoire. L'augmentation de la constante de temps et la diminution du temps expiratoire élèvent de façon dynamique le volume pulmonaire de fin d'expiration au-dessus du volume passif de relaxation. L'élévation dynamique du volume de fin d'expiration est mise en évidence – et quantifiée – par l'analyse des boucles débit-volume. Cependant, ces phénomènes sont actifs, et donc potentiellement intermittents. En période de sommeil paradoxal, ou chez l'enfant grand prématuré, a fortiori porteur d'une maladie pulmonaire, ils peuvent être transitoirement interrompus : **c'est une des causes de malaises chez l'enfant grand prématuré (apnée-bradycardie).** Ainsi, les propriétés mécaniques du système respiratoire chez l'enfant prématuré sont-elles différentes en conditions dynamiques et en conditions passives (exemple après sédation).

Par ailleurs, une distribution inhomogène de la pression sur la cage thoracique pendant la contraction diaphragmatique, associée à une absence de rigidité de la cage thoracique, induit un mouvement costal paradoxal pendant l'inspiration. Ce phénomène accentue la réduction du volume pulmonaire et de la CRF. Il contribue aussi à un asynchronisme thoraco-abdominal. Le mouvement abdominal précède alors le mouvement thoracique. Or, le volume de gaz déplacé pendant le cycle ventilatoire (volume courant) est proportionnel à la somme mathématique du déplacement abdominal et thoracique. Si les mouvements sont parfaitement synchrones, le volume courant est maximal. Si les mouvements sont déphasés dans le temps, le volume

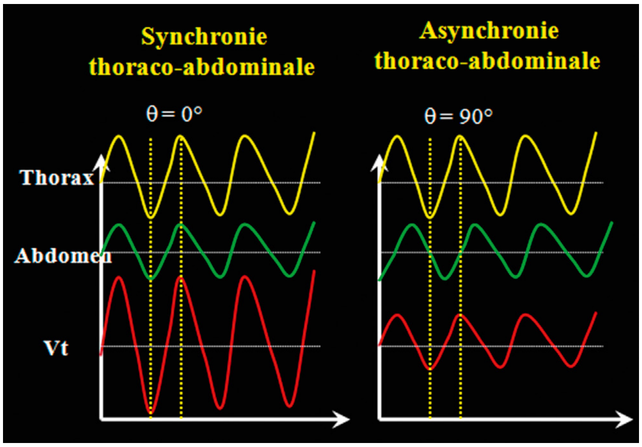


Figure 40.1

Effet de la synchronisation thoraco-abdominale sur le volume courant.
Le volume de gaz déplacé pendant le cycle ventilatoire (volume courant) est proportionnel à la somme mathématique du déplacement abdominal et thoracique. Si les mouvements sont parfaitement synchrones, le volume courant est maximal (panel 1). Si les mouvements sont déphasés dans le temps (ici 90°), le volume déplacé est plus faible malgré un même mouvement abdominal et thoracique (panel 2). L'efficacité de la ventilation est diminuée.

déplacé est plus faible malgré un même mouvement abdominal et thoracique (figure 40.1). À l'extrême, si les mouvements sont totalement désynchronisés (déphasage de 180°), le volume courant peut être proche de zéro malgré un mouvement abdominal et thoracique.

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire de l'enfant grand prématuré associe plusieurs symptômes : augmentation des besoins en O_2, malaises de type apnée-bradycardie, balancement thoraco-abdominal, acidose respiratoire progressive, et dérecrutement pulmonaire sur la radiographie de thorax. Il est la conséquence directe des propriétés mécaniques défavorables du système respiratoire chez l'enfant prématuré et d'une activation insuffisante et/ou intermittente des mécanismes dynamiques qui élèvent le volume de fin d'expiration.

Les effets de la PPC nasale sur la fonction pulmonaire de l'enfant prématuré

L'effet principal de l'application d'une pression positive au niveau de l'ouverture des voies aériennes est d'élever la capacité résiduelle fonctionnelle. En utilisant la pléthysmographie d'impédance, nous avons montré que l'élévation du volume de fin d'expiration est proportionnelle à la valeur de la PPC nasale chez le grand prématuré. De ce fait, la PPC nasale améliore le rapport ventilation/perfusion et réduit le shunt intra-pulmonaire en prévenant le « dérecrutement » des espaces aériens distaux. Elle limite les inhomogénéités de ventilation et ses conséquences que sont la fuite vasculaire pulmonaire en eau et en protéines.

L'augmentation du volume de fin d'expiration stabilise la cage thoracique particulièrement compliante par au moins deux mécanismes : 1) l'augmentation de la pression alvéolaire qui prévient la rétraction inspiratoire de la partie basse de la cage thoracique survenant lors de la contraction diaphragmatique ; 2) l'augmentation du volume pulmonaire qui diminue la pression transpulmonaire nécessaire pour déplacer le volume courant (meilleure compliance).

Ces hypothèses physiopathologiques ont pu être démontrées chez l'enfant prématuré.

La PPC nasale réduit le déphasage entre le mouvement abdominal et le mouvement thoracique, et améliore donc la synchronisation thoraco-abdominale (figure 40.1). Cet effet est particulièrement important puisqu'une meilleure synchronisation des mouvements abdominaux et thoraciques optimise le rendement du système respiratoire (figure 40.1). Pour un même déplacement thoracique et abdominal – donc pour un même effort ventilatoire – le volume courant sera d'autant plus important que le déphasage diminue (figure 40.1). La PPC nasale augmente donc le volume courant et réduit la fréquence et le travail ventilatoires.

La PPC nasale augmente de façon passive le volume de fin d'expiration. Il est donc attendu que la PPC nasale réduise l'effort nécessaire pour élever de façon dynamique le volume de fin d'expiration et nous avons pu montrer que la PPC nasale diminue le trappage dynamique du gaz en fin d'expiration. Cet effort n'est alors plus nécessaire puisque le volume de fin d'expiration s'élève passivement sous PPC nasale. Il est probable que cet effet de la PPC nasale explique en partie comment celle-ci réduit la survenue des apnées. L'élévation dynamique du volume expiratoire est instable chez l'enfant grand prématuré d'autant plus que l'enfant est porteur d'une maladie pulmonaire et est en sommeil paradoxal. Cette instabilité est responsable de malaises. La PPC nasale permet de stabiliser ce volume de fin d'expiration de façon plus constante et efficace que les phénomènes ventilatoires actifs, et est donc susceptible de prévenir la survenue des malaises.

Par ailleurs, d'autres effets bénéfiques de la PPC nasale ont été décrits :

- la réduction de l'espace mort grâce au lavage des voies aériennes supérieures par un débit continu de gaz ;
- la diminution des résistances des voies aériennes supérieures ;
- l'ouverture des voies aériennes supérieures.

Ces différents mécanismes sont à la base de l'effet bénéfique de la PPC nasale sur les apnées de l'enfant prématuré. Il est possible, enfin, que la PPC nasale, en diminuant le recours à la ventilation mécanique, contribue à la réduction de l'incidence des infections nosocomiales.

Les aspects techniques

Les dispositifs

On distingue, schématiquement, deux types de dispositifs de CPAP nasale :

1. **les appareils qui administrent la PPC dans les voies aériennes à travers une canule (PPC « classique »)**. La PPC peut être générée par un respirateur néonatal, de type « découpeur de flux », réglé en mode VS-PEP ou par une colonne d'eau (Bubble CPAP®, ou montages artisanaux). La PPC peut aussi être générée par l'intermédiaire d'une petite chambre pressurisée par un débit élevé de gaz telle la chambre Médi-Jet® ou la valve de Benveniste (Dameca©). L'interface nasale des PPC « classiques » consiste en une simple ou une double canule en silicone souple introduite sur une longueur de 0,5 à 1 cm dans le ou les orifices narinaires. La longueur totale des canules peut être variable de 0,5 cm (système INCA®, Babyflow®, Médi-Jet®) à 10 cm (canules Vygon). Les plus courtes présentent l'avantage de résistances réduites au flux gazeux (donc moins de « perte de charge » à travers les canules, notamment à l'inspiration lorsque les débits sont les plus élevés). Les plus longues offrent la simplicité de fixation et la souplesse. L'interface nasale peut consister aussi en un petit masque nasal ;
2. **les dispositifs qui pressurisent directement les voies aériennes en injectant directement un débit de gaz à haute vélocité dans les voies aériennes**. Le jet de gaz est dirigé dans les fosses nasales par l'intermédiaire de canules « haut-débit » (« lunettes standard », Optiflow®, Comfort-Flo®, Vapotherm®) ou d'un dispositif de type Infant-Flow®. Le débit est assuré par un débit-litre/mélangeur air/O_2 ou par un générateur spécifique (SiPAP®, SLE1000®). L'énergie cinétique acquise par le mélange gazeux est convertie en pression dans les voies aériennes en se ralentissant. Ce principe original confère une meilleure stabilité de la PPC, à la fois durant l'inspiration et l'expiration. L'interface consiste en une petite canule nasale ou un masque qui dirige les injecteurs vers les fosses nasales. Des précautions particulières doivent être prises dans la fixation et la surveillance de ces dispositifs pour éviter la survenue de lésions narinaires. Ainsi, les sangles de fixation de la pièce binasale de l'Infant-Flow® ne doivent pas être trop serrées (la pièce binasale ne doit pas appuyer sur la cloison nasale) et doivent passer sous les oreilles.

À niveau de PPC identique, les performances du système Infant-Flow® évaluées par la capacité à augmenter le volume pulmonaire de fin d'expiration et à réduire le travail ventilatoire sont meilleures qu'avec les dispositifs de canules haut-débit. Par ailleurs, la mesure de la pression générée par les canules haut-débit n'est pas possible : celle-ci peut potentiellement être élevée si la canule est obstructive et si la bouche est fermée. Cependant, le bénéfice clinique à moyen terme des différentes techniques semble être équivalent.

L'utilisation pratique

Le niveau optimal de PPC nasale n'est pas connu. Les valeurs publiées dans la littérature varient de 2 cm H_2O à 8 cm H_2O. De même, les débits de gaz varient de 3 à 20 l/min. Néanmoins, les valeurs de PPC les plus couramment utilisées se situent entre 4 et 6 cm H_2O.

Quel que soit le système utilisé pour générer la PPC (VS-PEP classique ou jet-CPAP), le contrôle des fuites de gaz est essentiel, notamment au niveau narinaire par un choix adapté du diamètre des canules.

Le monitorage au cours de la ventilation spontanée avec PEP

Du fait de fuites buccales importantes, le monitorage du volume courant ou du volume minute n'est pas directement accessible, sauf par la mesure phléthysmographique des variations de volume. Ainsi, les paramètres qui doivent être monitorés sont les suivants :

- la pression naso-pharyngée (non accessible avec les canules « haut débit ») ;
- la FiO_2 ;
- la fréquence cardiaque ;
- la fréquence respiratoire ;
- la SpO_2 ;
- la $PtCO_2$ et la $PtcCO_2$ en phase aiguë de la maladie respiratoire.

En dehors des situations à haut risque, et pour éviter la pollution sonore par les fausses alarmes, les alarmes pourraient être limitées à :

- alarmes haute et basse de la pression pharyngée ;
- alarmes haute et basse de la fréquence cardiaque ;
- alarmes haute et basse de la SpO_2 ;
- alarmes haute et basse de la $TcPCO_2$ en phase aiguë de la maladie respiratoire.

Les indications

L'application « préventive » de la PPC nasale chez l'enfant grand prématuré

Le principe de cette stratégie est fondé sur la constatation que l'évolution spontanée de la MMH est marquée par une aggravation progressive de la détresse respiratoire parallèlement à une diminution progressive de la capacité résiduelle fonctionnelle. Celle-ci est liée au collapsus progressif des espaces aériens distaux. La loi de Laplace prévoit que plus le rayon de l'alvéole est réduit, plus les forces de rétractions seront élevées. Ainsi, alors qu'une pression alvéolaire considérable sera nécessaire pour recruter ces territoires atélectasiés, une pression positive même modérée peut être suffisante pour prévenir ou plutôt ralentir le « dérecrutement » progressif des espaces aériens distaux.

Dans cette indication, la PPC nasale est appliquée dès la salle de naissance chez les enfants à haut risque de développer une pathologie respiratoire (enfants de moins de 29 semaines d'âge gestationnel). Cette stratégie doit être associée à l'administration précoce de surfactant exogène en cas de détresse respiratoire.

L'aide au sevrage précoce de la ventilation mécanique

C'est dans cette indication que la PPC nasale est la plus employée. Elle a pour objectif de réduire la durée de la ventilation mécanique ainsi que les échecs de sevrage de la ventilation mécanique.

La prévention et le traitement des apnées

La PPC nasale est proposée dans le traitement des apnées du prématuré et du nourrisson. En effet, elle tend à augmenter l'ouverture du larynx et à réduire les résistances supra-glottiques. L'utilisation de la PPC permet dans cette indication d'éviter le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique.

Le recours à la PPC nasale s'impose lorsqu'un nouveau-né prématuré traité par citrate de caféine fait plus de trois apnées graves par 24 heures ou plus de deux apnées graves par six heures. Le réglage habituel de la pression est de 4 cm H_2O.

Pour en savoir plus

Adams JA, Zabaleta IA, Sackner MA. Hypoxemic events in spontaneously breathing premature infants: Etiologic Basis. Pediatr Res 1997 ; 42 : 463–71.

Boumecid H, Rakza T, Abazine A, Klosowski S, Matran R, Storme L. Influence of three nasal continuous positive airway pressure devices on breathing pattern in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2007 ; 92 : F298–300.

Elgellab A, Riou Y, Abazine A, et al. Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. Intens Care Med 2001 ; 27 : 1782–7.

Griffiths GB, Noworaj A, Mortola JP. End-expiratory level of breathing pattern in the newborn. J Appl Physiol 1983 ; 55 : 243–9.

Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. N Engl J Med 2013 ; 369 : 611–20.

Magnenant E, Rakza T, Riou Y, et al. Dynamic behavior of respiratory system during nasal continuous positive airway pressure in spontaneously breathing premature newborn infants. Pediatr Pulmonol 2004 ; 37 : 485–91.

Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. N Engl J Med 2013 ; 369 : 1425–33.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med 2008 ; 358 : 700–8.

SUPPORT Study Group. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1970–9.

Chapitre 41

Ventilation mécanique par voie endotrachéale

(Ventilation conventionnelle et à haute fréquence)

P.-H. Jarreau, E. Zana-Taïeb, A. Keszlick

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La ventilation conventionnelle

Les principes physiologiques et les échanges gazeux

La pression dans les voies aériennes mesurée à l'entrée de la sonde d'intubation (SIT) est dépendante du système respiratoire du patient à laquelle elle est reliée par l'équation suivante :

$$P = P_0 + \frac{1}{C} \times V + R \times \dot{V}$$

où P_0 est la pression alvéolaire de départ, donc la pression de fin d'expiration, égale à la pression positive expiratoire (PEP) ; C est la compliance du système respiratoire, V le volume insufflé, R la résistance inspiratoire et $\dot{V}$ le débit d'insufflation.

Cette équation décrit que la pression délivrée par le ventilateur (P) doit être réglée pour :

- dépasser la pression de départ P_0;
- vaincre les forces de rétraction élastique (C) ;
- vaincre les forces résistives (R).

Pour une pression d'insufflation donnée, plus la compliance sera basse ou plus les résistances seront élevées, plus le volume courant délivré sera faible. Pour délivrer un volume courant supérieur, il faudra donc augmenter la pression d'insufflation (que celle-ci soit réglée, en mode pression contrôlée, ou adaptée par le respirateur en mode volume contrôlé).

L'oxygénation

Elle dépend :

- de la fraction d'oxygène contenue dans le mélange gazeux insufflé : FiO_2;
- du volume pulmonaire, dont les variations sont en rapport avec celles de la pression moyenne (PM) des voies aériennes pendant la durée du cycle. La PM dépend en ventilation conventionnelle :
  - de la PIP (pression positive d'insufflation),
  - de la PEP,
  - de la vitesse de montée en pression,
  - du temps inspiratoire (Ti).

L'élimination du gaz carbonique

Elle dépend de la ventilation minute (V_E), soit du produit :

$$\text{volume courant}\left(V_T\right) \times \text{fréquence respiratoire}\left(F\right)$$

Lorsqu'il n'y a pas de réglage direct du volume courant, celui-ci est proportionnel à la PIP, ou, plus exactement, à la différence (PIP-PEP).

Les respirateurs

La ventilation conventionnelle est réalisée classiquement chez le nouveau-né en pression contrôlée avec des respirateurs à débit gazeux continu de type découpeur de flux, et constitués :

- d'un générateur de débit qui délivre un mélange gazeux continu au travers du circuit du ventilateur ;
- d'une valve située à l'extrémité du circuit expiratoire (valve expiratoire) qui permet, de manière cyclique, d'augmenter la pression au sein du circuit durant le temps inspiratoire jusqu'à un niveau de pression déterminé par le réglage du ventilateur (pression inspiratoire positive [PIP] ou pression maximale [P_{max}]) et contrôlé par une valve de fuite.

Les ventilateurs actuels ne correspondent plus strictement à ce modèle et ont bénéficié de progrès techniques conséquents. Par ailleurs, sont disponibles des respirateurs polyvalents qui sont proposés pour assurer la ventilation mécanique de toute la population, de l'extrême prématuré à l'adulte obèse. Il faut être très attentif lorsque de tels respirateurs sont utilisés car la même terminologie peut cacher des réalités différentes : ainsi, le mode VACI (voir ci-dessous) indique un mode intermittent en pression lorsqu'il est utilisé en mode néonatal, mais désigne un mode en volume sur un respirateur d'adulte ou de grand enfant. Il est donc impératif que les équipes (en général polyvalentes) qui utilisent de tels respirateurs soient parfaitement formées sur les terminologies et la configuration utilisée. Certains respirateurs, afin d'éviter toute ambiguïté, affichent PC-VACI (pression contrôlée-VACI) ou VC-VACI (volume contrôlé VACI). C'est aussi la raison pour laquelle, dans les réanimations néonatales « pures », il est probablement justifié de n'utiliser que des respirateurs destinés au nouveau-né.

Un progrès important a été apporté par les systèmes de déclenchement (appelés aussi *trigger*). La mauvaise adaptation du nouveau-né à son respirateur pouvait en effet être à l'origine d'une mauvaise efficacité de la ventilation mécanique et de l'aggravation du barotraumatisme.

Les signaux de déclenchement peuvent être, selon les modèles :

- des signaux « extra-respiratoires » : les mouvements abdominaux ou thoraciques qui accompagnent l'inspiration de l'enfant ;
- des signaux « respiratoires » : débit (et/ou volume) (signal le plus utilisé), pression (ou plutôt dépression) à l'entrée de la sonde, contraction diaphragmatique (système NAVA).

Enfin, la discussion sur les risques propres du volutrauma et du barotrauma dans les lésions induites par la ventilation mécanique chez le nouveau-né a conduit à proposer des modes ventilatoires qui intègrent un contrôle en volume et

en pression. (Nous ne développerons pas ici les modes en volume contrôlé « pur » qui n'ont en fait que peu d'indication chez le nouveau-né depuis l'apparition des modes en double contrôle).

Le mode ventilatoire le plus utilisé en néonatologie est contrôlé en pression et cyclé dans le temps. Les paramètres réglés sont le débit continu (ou la forme de la courbe), la PIP, la PEP, la durée du temps inspiratoire (Ti) et la durée du temps expiratoire (Te) ou la fréquence. Peut s'y ajouter le réglage d'un volume cible dans les modes qui associent volume et pression.

Les réglages

D'une manière générale, la réflexion sur le réglage de la ventilation mécanique doit prendre en compte l'état du système respiratoire du patient (compliance et résistance), intégrer les problèmes posés par la sonde d'intubation (augmentation des résistances et espace mort) et viser à ne pas augmenter de manière indue le travail respiratoire.

Les pressions et le volume

Leur réglage est fonction de la pathologie et des échanges gazeux, mais aussi du mode ventilatoire choisi.

Les **PIP** maximales sont à reconsidérer au-delà de 20 cm H_2O, au moins chez les plus immatures, et peuvent faire envisager de passer à d'autres modes ventilatoires (OHF).

LA **PEP** dépend elle aussi de la pathologie et peut varier de 2 (PEP physiologique) à 8 cm H20. La zone 4 à 7 cm H_2O est habituellement utilisée dans les pathologies alvéolaires. La détermination de la PEP optimale, c'est-à-dire celle qui permet de maintenir des volumes courants stables sans surdistendre le poumon, peut s'appuyer sur des courbes pression-volume habituellement disponibles sur les respirateurs modernes pour permettre de l'approcher.

Les **volumes** ciblés habituellement se situent entre 4 et 6 ml/kg.

Le temps et la fréquence

Idéalement, le Ti et le temps expiratoire (Te) sont réglés en fonction de la constante de temps du système respiratoire Kt (encadré 41.1).

Comme l'équation de la constante de temps l'indique, la connaissance de celle-ci impose de savoir mesurer la compliance et la résistance du système respiratoire, ce qui est en pratique quasi impossible chez le nouveau-né ventilé ayant une fréquence respiratoire spontanée et du fait de l'existence de fuites (sondes sans ballonnet). Le réglage des Ti et Te devra donc s'appuyer sur la pathologie traitée (par exemple une MMH, où la compliance très basse aboutit à des Kt très petites et donc les Ti et Te peuvent être courts). Elle peut aussi s'appuyer sur l'observation des courbes de débit sur l'écran qui équipe aujourd'hui tous les respirateurs modernes (figure 41.1)

D'une manière générale, il faut impérativement se garder d'imposer un **Ti trop long** (risque d'expiration active, c'est-à-dire que l'enfant essaie d'expirer contre une PIP imposée par le respirateur) et un **Te trop court** (risque de PEP inadvertente).

ENCADRÉ 41.1 La constante de temps (Kt)

La constante de temps du système respiratoire est le reflet de la vitesse à laquelle les poumons peuvent se remplir ou se vider, ou de la durée nécessaire pour que la pression alvéolaire et la pression à l'ouverture des voies aériennes s'équilibrent. Lors du passage de l'inspiration à l'expiration, la pression alvéolaire devient d'abord supérieure à la pression à la sortie du tube endotrachéal et c'est cette différence de pression qui permettra au gaz de s'écouler vers l'orifice trachéal. L'expiration est un phénomène passif qui, idéalement, va amener à une vidange complète des alvéoles avec, à son issue, le retour au volume de repos du système respiratoire. Son moteur essentiel est constitué par les forces de rappel élastique, et la force qui s'y oppose est la résistance des voies aériennes. Le débit du gaz expiré sera d'autant plus important que les forces de rétraction élastique seront élevées, donc la compliance basse, et les résistances à l'écoulement faibles. On voit donc que la constante de temps (Kt) est directement liée à C et R, ce qui est traduit dans la relation :

$$Kt(s) = R.C$$

On démontre que 63 % du V_T est expiré en une Kt, et 95 % en trois Kt.

Le débit de balayage ou la forme de la courbe

Le débit permet de modifier la forme de la courbe de pression (de très progressive à très carrée). Sur de nombreux respirateurs proposés actuellement, ce débit n'est plus réglable mais on peut régler la forme de la courbe ou la vitesse de la pente. Il y a peu de données sur la forme de

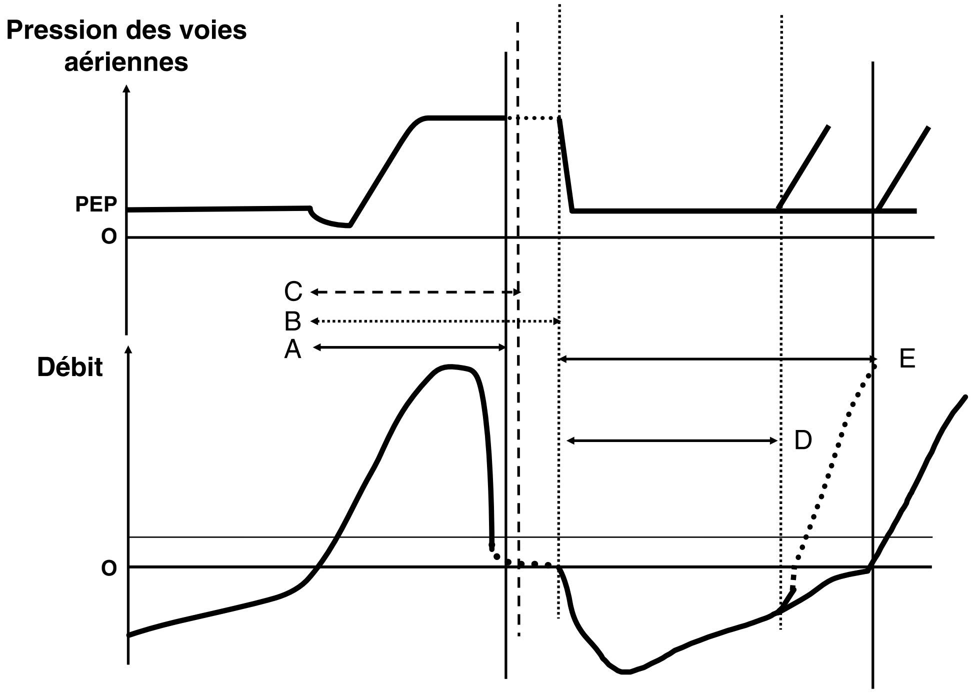


Figure 41.1

Comment s'aider des courbes visualisées sur le respirateur pour régler Ti et Te ?
TEMPS INSPIRATOIRE (Ti)
A : Ti effectif de l'enfant (le poumon est rempli d'air, le débit inspiratoire chute à 0)
B : Le Ti réglé est trop long : l'enfant ne peut expirer (voire va pousser contre la machine = expiration active)
C : Ti adapté après observation des courbes : on le règle quelques millisecondes après que le débit a chuté à 0. On est ainsi certain que le volume courant sera assuré, mais que le Ti ne sera pas trop long.
TEMPS EXPIRATOIRE (Te)
D : Te trop court. Le respirateur commence une insufflation mécanique avant même que l'enfant ait terminé son expiration, induisant un risque important de PEP inadvertente. On voit sur la partie expiratoire de la courbe de débit une montée très « raide » en fin d'expiration.
E : Te adapté. L'enfant a eu le temps de terminer son expiration (débit revenu spontanément à 0) quand le respirateur insuffle.

courbe optimale même s'il est suggéré qu'une montée trop brutale puisse être traumatique. À l'opposé, une montée trop progressive peut limiter le VT délivré ou le temps passé à la PIP, modifiant ainsi la pression moyenne.

La sensibilité du trigger

Elle doit être maintenue à la sensibilité maximale (c'est-à-dire au seuil de déclenchement minimal), sauf phénomènes d'auto-déclenchement du respirateur.

Les modes ventilatoires

Lorsque l'insufflation mécanique dans le circuit du respirateur est imposée indépendamment de tout mouvement respiratoire de l'enfant, la ventilation est dite *contrôlée* (VC). Lorsque le respirateur est déclenché par les mouvements respiratoires spontanés de l'enfant, la ventilation est dite *assistée* (VA).

La ventilation contrôlée intermittente (VCI)

Il s'agit d'un mode qui devrait être peu ou pas utilisé sur les respirateurs modernes. Le trigger est inactif. L'insufflation mécanique (augmentation de la pression dans le circuit) est imposée à fréquence fixe, indépendamment du rythme respiratoire propre de l'enfant. C'est une ventilation non synchronisée.

La ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI)

Ce mode est très proche de la VCI mais il est synchronisé. Le respirateur délivre les insufflations à une fréquence fixée de manière qu'elles coïncident avec l'inspiration du patient. Cette fréquence est aussi celle à laquelle une insufflation sera délivrée si l'enfant n'inspire pas. Le principe repose sur *une fenêtre de déclenchement* durant laquelle le respirateur ne

peut délivrer qu'une seule insufflation. Si pendant la durée d'une fenêtre l'enfant n'a pas inspiré, le respirateur délivrera alors une insufflation contrôlée. Entre les insufflations du ventilateur, le nouveau-né peut respirer spontanément du fait du débit continu de gaz dans le circuit du ventilateur. La durée du temps inspiratoire est réglée (figure 41.2). Ce mode, dans la mesure où il laisse l'enfant respirer tout seul, ne devrait pas être utilisé à des fréquences beaucoup plus basses que la fréquence spontanée de l'enfant, car le risque est alors de lui imposer un travail respiratoire trop important sur la SIT. Il est donc légitime, au moins chez les plus immatures, de ne pas descendre au-dessous de 50 ou 60 de fréquence réglée, le sevrage étant alors uniquement fait en pression.

La ventilation assistée contrôlée (VAC)

Le patient déclenche l'insufflation à son propre rythme, fixant lui-même la fréquence du respirateur. Une fréquence minimale est imposée en cas d'apnée (figure 41.3).

La fréquence maximale ne varie qu'avec le temps d'insufflation réglé et peut être calculée :

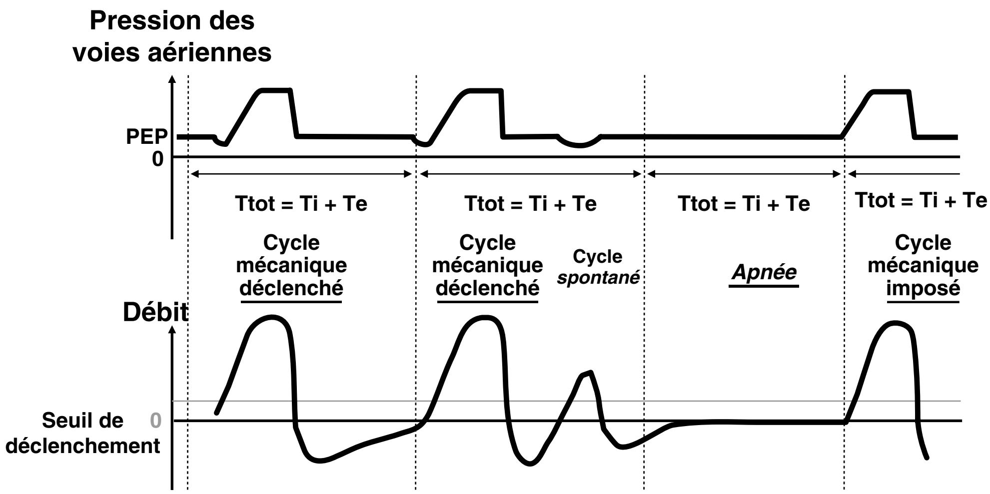


Figure 41.2
Mode VACI.

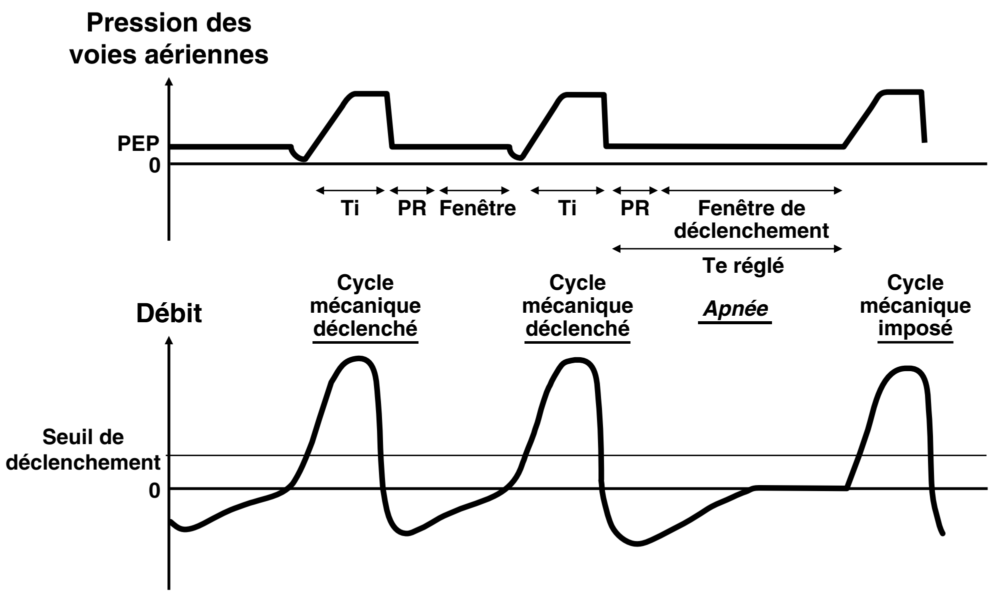


Figure 41.3
Mode VAC.

$$F_{max} = 60/(Ti + TR + PR)$$

où Ti = temps d'insufflation, TR = temps de réponse (de l'ordre de 50 à 100 ms), PR = période réfractaire (période qui suit l'insufflation au cours de laquelle le respirateur ne peut pas être déclenché ; fixée à 200 ms sur la plupart des respirateurs).

Le risque théorique de ce mode ventilatoire est la PEP inadvertente. En effet, comme chaque cycle spontané de l'enfant déclenche le respirateur, il existe un risque de déclenchement à une fréquence respiratoire trop élevée, en particulier chez des patients qui présentent des troubles neurologiques ou une agitation indépendante de l'état respiratoire, voire laissés en hypercapnie « permissive ». Cette augmentation de fréquence, quelle que soit son origine, peut entraîner une expiration incomplète. En effet, comme le Te n'est pas fixé (sa valeur minimale est celle de la période réfractaire, soit 0,2 s), une fréquence respiratoire trop rapide de l'enfant risque d'aboutir à une expiration insuffisante et donc à une hyperinflation dynamique (*gas trapping*) responsable d'une PEP inadvertente. Ce risque est surtout théorique mais explique que certaines équipes préfèrent utiliser la VACI en fréquence rapide.

L'aide inspiratoire (ou VAC avec terminaison d'insufflation)

Il s'agit d'une VAC au cours de laquelle la durée du Ti est automatiquement adaptée au temps inspiratoire nécessaire et suffisant à l'enfant, sans prolongation dans l'expiration. L'insufflation est en effet interrompue lorsque le débit inspiré chute à une valeur donnée, réglable ou non suivant les respirateurs, et qui se situe entre 5 et 25 % du débit maximum (figures 41.4 A et 41.4 B). Un Ti maximal est néanmoins réglé. L'utilisation de la terminaison d'insufflation en mode VAC néonatal se rapproche de l'aide inspiratoire (*pressure support* des Anglo-Saxons) avec une différence notable puisqu'il n'existe pas d'asservissement du débit inspiratoire.

Deux limites à l'utilisation de ce mode sont à signaler :

- *les fuites importantes autour de la sonde endotrachéale*. Dans ce cas, le débit inspiratoire, une fois les poumons remplis, ne diminue pas mais reste positif (c'est-à-dire, pour la machine, inspiratoire). Si ce débit est supérieur au seuil d'interruption de l'insufflation, celle-ci ne sera pas coupée. Ce mode revient donc à une VAC à Ti fixe (le Ti maximal réglé). Une possibilité est de corriger le débit mesuré par le débit instantané de fuite, c'est-à-dire, lorsque le respirateur l'autorise, d'augmenter le pourcentage du débit maximal à partir duquel l'insufflation doit s'interrompre. La compensation des fuites par certains respirateurs permet de corriger au moins partiellement cette difficulté ;
- *le bronchospasme*. Dans ce cas, l'amplitude du signal débit s'effondre puisque le mélange gazeux ne peut pénétrer dans les poumons, et donc la valeur seuil permettant d'interrompre la phase inspiratoire du cycle du ventilateur est très rapidement atteinte. Ceci a pour conséquence la fin précoce de l'insufflation fournie par le respirateur, et aboutit finalement à une absence de ventilation. La solution est alors de ne pas utiliser la terminaison d'insufflation (il faut revenir à une VAC ou une VACI classiques). L'utilisation de l'option « volume garanti » pourrait corriger ce problème.

Certains respirateurs peuvent combiner une VACI avec une AI, qui peuvent être réglés indépendamment, permettant d'avoir un niveau de pression réglé pour la VACI, et un autre, généralement plus faible, qui vise juste à limiter le travail respiratoire entre deux insufflations de la VACI.

Les options ventilatoires

Nous dénommerons ainsi les possibilités offertes par certains respirateurs qui peuvent venir s'ajouter aux quatre modes ventilatoires cités ci-dessus.

La terminaison d'insufflation

Sur certains respirateurs, elle est en fait une option ventilatoire puisqu'elle peut s'appliquer aussi bien en VCI qu'en VAC ou en VACI (figure 41.4).

Le volume garanti en pression contrôlée

Il ne s'agit pas d'un mode en volume contrôlé. Les paramètres contrôlés restent le temps et la pression, mais celle-ci peut varier. En effet, ici la PIP n'est pas fixe mais varie automatiquement, *au-dessous d'un seuil maximal fixé*, pour délivrer un volume courant cible. Cette variation est réalisée par ajustement de la pression en fonction des mesures de volume effectuées durant les cycles précédents. La pression n'est plus contrôlée et fixée par le réglage du ventilateur, mais régulée pour délivrer un volume contrôlé. L'intérêt de cette option ventilatoire est de limiter le volotraumatisme, en particulier lorsque la compliance de l'enfant s'améliore rapidement (phase de guérison d'une maladie des membranes hyalines spontanée, ou surtout après instillation de surfactant exogène).

Cette option ventilatoire peut être utilisée avec tous les modes déjà cités. Soulignons son intérêt potentiel pour éviter le problème du bronchospasme en AI. Dans ce mode, l'association de l'AI et du VG permet d'être certain que le Ti soit éventuellement allongé pour obtenir le VT cible.

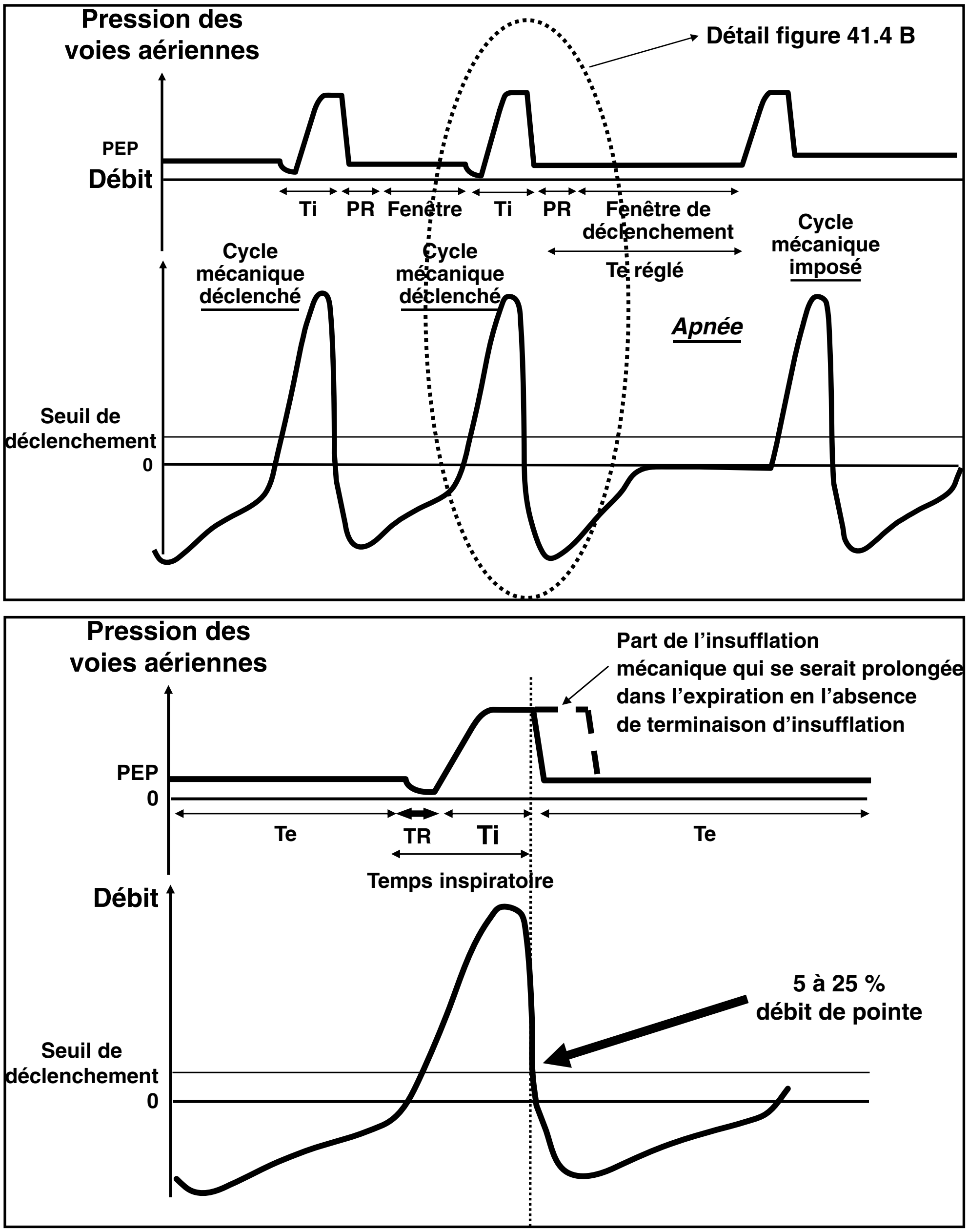


Figure 41.4

A : Aide inspiratoire.
B : Détail de la terminaison d'insufflation.

D'autres modes « mixtes » qui associent contrôle en pression et en volume existent et ont des dénominations différentes suivant les respirateurs. Il est important avant de les utiliser de se poser notamment les questions suivantes :

- Quel est le volume asservi (inspiratoire ou expiratoire) ?
- Où est-il mesuré (à la pièce en Y ou dans le respirateur) ?
- Quelle est la variation de pression (de combien de cm H_2O peut-elle varier pour s'ajuster au volume ciblé) ?
- Au bout de combien de temps se fait l'ajustement (un ou plusieurs cycles) ?

Les techniques à venir

NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*)

Il s'agit d'un nouveau système de déclenchement qui offre la possibilité de pouvoir adapter les réglages du respirateur à la demande du patient, déterminée par l'activité électrique du diaphragme. Ainsi, la PIP, le Ti, le Te et la fréquence du respirateur sont ajustés cycle à cycle à la

demande du patient. Le recueil de l'activité électrique du patient est réalisé au moyen d'une sonde naso-gastrique qui possède des électrodes. Cette méthode a été peu évaluée chez le nouveau-né. Elle pose des problèmes de coût (module complémentaire et sondes naso-gastriques) mais présente probablement un intérêt et mérite d'être évaluée, tant en ventilation endotrachéale qu'en ventilation non-invasive.

Le lavage de l'espace mort

Il est réalisé par l'injection de gaz à l'extrémité distale de la sonde d'intubation par l'intermédiaire de canalicules inclus dans la paroi de la sonde d'intubation (sonde de Boussignac, *Vygon*). Ce procédé n'est pas actuellement disponible sur le marché.

La ventilation assistée proportionnelle

Le respirateur assiste le patient de manière proportionnelle à son effort en tenant compte de l'état physiologique de son système respiratoire, c'est-à-dire de sa compliance et de sa résistance. Très intéressant dans son principe, il pose une question importante : quelle est la validité des mesures d'explorations fonctionnelles respiratoires qu'il réalise, connaissant les difficultés de ce type de mesure chez le nouveau-né ventilé ? Ce mode a été jusqu'à présent très peu évalué.

Conclusion : intérêt des nouveaux modes et des options ventilatoires

La simple synchronisation représente un progrès certain en ventilation conventionnelle. Il existe une amélioration immédiate des paramètres physiologiques (amélioration de l'oxygénation, stabilité des volumes courants, diminution des effets secondaires hémodynamiques, diminution du travail respiratoire) et peut-être, à plus long terme, une réduction de la durée de la ventilation et une diminution de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire. Mais, au sein des modes disponibles, peu d'études randomisées permettent de proposer un mode plutôt qu'un autre.

Selon diverses méta-analyses, il semble que les modes qui assurent un contrôle du volume cible en pression contrôlée apportent un bénéfice, notamment en termes de DBP. Néanmoins, elles incluent en fait des modes différents (volume garanti et autres modes mixtes) qui les rendent moins convaincantes.

D'une manière générale, il faut surtout utiliser le ou les modes que l'équipe, tant médicale que paramédicale, connaît bien et n'utiliser les autres que dans le cadre d'études cliniques.

La ventilation à haute fréquence

Les respirateurs

Par convention, nous définirons ici la ventilation à haute fréquence (VHF) comme une ventilation qui associe un volume courant (V_T) inférieur à l'espace mort (V_D) et une fréquence respiratoire supérieure à 5 Hz (soit 300 cycles/min) ou à cinq fois la fréquence naturelle du patient.

On distingue plusieurs types de ventilation à haute fréquence.

La ventilation par injection à haute fréquence (jet ventilation, VJHF)

Il s'agit de l'insufflation d'un mélange gazeux à très haute pression, soit au niveau de la pièce en T, soit directement dans les voies aériennes supérieures par l'intermédiaire d'un cathéter (« injecteur ») inclus dans la paroi de la sonde d'intubation. Ce gaz à haute pression entraîne un volume de gaz supérieur à celui qui est injecté. Ce type de ventilation est habituellement utilisé à des fréquences de 4 à 11 Hz. Elle est très peu utilisée en France.

La ventilation par oscillations à haute fréquence (OHF)

Dans ce mode ventilatoire, le volume courant est produit par le mouvement de va-et-vient d'une membrane ou d'un piston (figure 41.5). L'expiration est de ce fait active. L'OHF est habituellement utilisée à des fréquences de 10 à 20 Hz. Parmi les respirateurs, on peut citer le SensorMedics® (3100A habituellement utilisé en néonatologie) car il est l'un des plus anciens et aussi l'un des plus puissants.

D'autres respirateurs sont proposés pour l'OHF, très souvent mixtes, c'est-à-dire qui assurent une ventilation conventionnelle et une OHF. Parmi ceux-ci, citons le SLE 5000®, le Fabian III®, le Leoni+®.

La ventilation par interruption de débit à haute fréquence (IDHF)

Ce mode de VHF est dérivé de la ventilation conventionnelle. Il s'agit de l'interruption à très haute fréquence du débit de gaz du circuit d'un respirateur conventionnel. L'expiration est principalement passive, mais la phase expiratoire peut être assistée par un effet Venturi, ce qui rapproche pour certains cette VHF d'une oscillation vraie. Les mêmes appareils permettent habituellement l'usage de la VHF et de la VC.

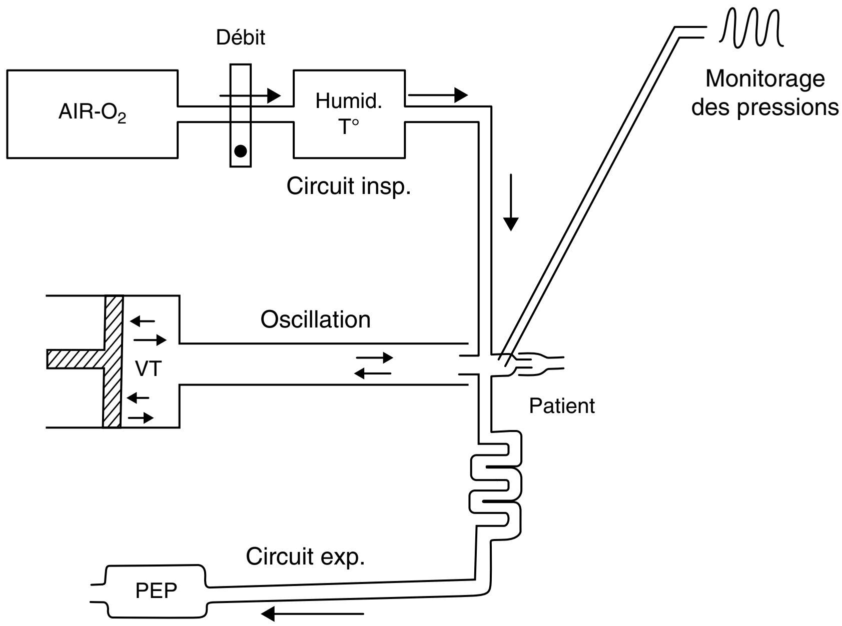


Figure 41.5

Schéma d'un respirateur par oscillations à haute fréquence.

Tiré de Devictor D., Hubert P., Moriette G. Ventilation artificielle chez le nouveau-né et l'enfant. Paris : Arnette Blackwell ; 1997.

D'une manière générale, les respirateurs qui assurent une VHF ne sont pas tous équivalents. Il importe donc de suivre la littérature ou de réaliser des essais sur banc afin de vérifier leurs caractéristiques, en particulier en termes de V_T délivré.

Les principes physiologiques et les échanges gazeux

Les techniques de VHF ont pour but d'éviter la survenue de lésions pulmonaires dues au baro-volotraumatisme (pression ou distension pulmonaire excessive) par réduction du V_T utilisé. Ceci permet de limiter le volotraumatisme, mais aussi le barotraumatisme grâce à la réduction des variations de pression délivrées à l'extrémité distale de la sonde d'intubation. Pour atteindre ce but, une fréquence très rapide doit être utilisée, habituellement voisine de 15 Hz, soit 900 cycles/min.

Dans ce mode ventilatoire, la pression appliquée à l'orifice des voies aériennes (pression « pic à pic ») varie de part et d'autre (valeurs positives et négatives = oscillations) de la pression moyenne. Elle s'atténue beaucoup de l'orifice des voies aériennes aux alvéoles car le temps d'application est trop court pour parvenir à l'équilibre. Le V_T est voisin ou inférieur à l'espace mort.

L'oxygénation

Elle dépend de la FiO_2 et de la pression moyenne, dont le réglage reste en partie empirique, demandant une surveillance étroite pour éviter le risque de surdistension pulmonaire.

L'élimination du gaz carbonique

Elle dépend plus de l'amplitude de l'oscillation (pression « pic à pic ») que de la fréquence. On a pu démontrer que l'équation de la ventilation alvéolaire pouvait être ramenée à :

$$V_A = F \times V_T^2$$

Les réglages et l'utilisation pratique de l'oscillation à haute fréquence

Un apprentissage « au lit du malade » est certainement indispensable, et les quelques conseils donnés ici ne suffisent pas à résumer une pratique complexe et potentiellement dangereuse. L'encadré 41.1 précise les vérifications à faire lors de la mise en route et l'encadré 41.2 fait le point sur les réglages que l'on peut proposer à la mise en route de l'OHF par l'appareil *Sensor Medics 3100A*.

ENCADRÉ 41.2 *OHF Sensormedics 3100A*, mise en route

1. Montage des tuyaux d'alimentation d'air et d'oxygène mural et **montage du circuit** muni de son bouchon.
2. Mise de l'appareil sous tension (bouton on/off sur le pied de l'appareil sous la membrane de haut-parleur près de l'humidificateur).
3. Calibration – réglage du débit (rotamètre à droite de l'appareil) à 20 l/min trait au milieu de la bille.
– Les deux boutons à droite de l'appareil (près du rotamètre), de couleur bleue en haut et de couleur verte en bas, doivent être fermés complètement par vissage dans le sens horaire.
– Appuyer sur le bouton réamorçage à gauche vers le milieu et le maintenir enfoncé. Lire la valeur de pression moyenne, qui doit être comprise **entre 39 et 43**. Si les valeurs lues sont beaucoup plus basses, chercher une fuite sur le circuit.
4. Mise en marche de l'oscillateur bouton au centre en position on.
5. En cas de souhait d'utiliser un débit inférieur à 20, choisir le réglage sur le rotamètre à droite.
6. Réglage de la pression moyenne : boutons bleu et vert à droite.
– Limite supérieure (bouton bleu) : choisir la valeur que l'appareil ne pourra jamais dépasser (attention : inertie dans ce réglage).
– Réglage de la pression moyenne souhaitée chez l'enfant avec le bouton vert.
7. Réglage des alarmes de pression moyenne (deux roues codeuses à l'extrême gauche).
Le réglage d'alarme de pression haute doit être fait à une valeur inférieure à celle précédemment choisie avec le bouton bleu.
8. Contrôles de sécurité :
– Clampage de la branche expiratoire du circuit entre le bouchon (raccord de Cobb) et le premier chapiteau de couleur rouge. Si la valeur de pression lue paraît excessive, il est possible de la diminuer avec le bouton bleu.
– Essai de déconnexion : retirer le bouchon : sonnerie et arrêt de l'oscillateur. Pour repartir après remise en place du bouchon, appuyer sur réamorçage. Cette procédure devra être utilisée par les infirmières après déconnexion.

À noter que si par erreur il a été choisi un niveau d'alarme de pression moyenne haute (roue codeuse à gauche en haut) trop élevé, l'appareil pourrait ne pas repartir. Vérifier donc toujours que l'alarme est correctement réglée.
Des diodes lumineuses montrent le « centrage » de l'oscillation. S'il est mauvais, corriger la position avec le bouton correspondant.

La pression moyenne

Son niveau doit être choisi en fonction de l'état de l'oxygénation. Dans certaines limites, une hypoxémie doit conduire à augmenter la PM. La figure 41.6 propose un « arbre décisionnel » sur le choix de cette pression lors de la mise sous ventilation par OHF, et la pratique de manœuvres de recrutement. Mais le choix de la PM pose aussi de délicats problèmes en phase d'amélioration de la pathologie pulmonaire, avec un risque de surdistension et d'effets délétères en cas de maintien de la PM à un niveau élevé devenu inadapté à l'état respiratoire du patient. La radiographie thoracique permet inconstamment de reconnaître cette surdistension, mais il est préférable de ne pas l'attendre pour adapter le niveau de la PM.

L'amplitude de l'oscillation (pic à pic)

Elle est choisie en fonction de la PCO_2. Elle doit provoquer un tremblement visible du thorax. L'auscultation pulmonaire, quasiment impossible, n'apporte pas d'information utile à la surveillance de l'enfant, qui est en conséquence plus délicate qu'en VC, **imposant une surveillance continue de la PCO_2 transcutanée.** Une élévation de la PCO_2 amène habituellement à accroître le pic à pic, une diminution de la PCO_2 à le diminuer. Mais ce n'est pas une règle absolue. Une élévation de la PCO_2 peut aussi être due à une surdistension par choix d'une PM excessive ou devenue inadaptée, à la phase d'amélioration de la mécanique respiratoire.

La fréquence

Chez le nouveau-né, elle doit être supérieure à 10 Hz et est habituellement fixée au départ à 15 Hz, au moins avec les OHF. Cette attitude est dictée par le fait que, à ces fréquences, on obtient la meilleure expansion alvéolaire au prix d'une moindre surdistension. Qui plus est, la pression parvenant dans l'alvéole (et donc le volume courant) est grandement atténuée par la fréquence d'une part et le diamètre du tube d'autre part. Il semble donc judicieux d'essayer de se situer à la fréquence la plus élevée qui permet des échanges gazeux acceptables.

La réduction de fréquence est justifiée lorsque l'épuration du CO_2 ne peut être assurée correctement à pic à pic élevé pour une fréquence donnée. La réduction de fréquence permet en fait d'allonger le Ti et donc d'augmenter le V_T.

Pour les OHF moins puissants que le SensorMedics® ou les IDHF, il peut être nécessaire de débuter à des fréquences plus basses.

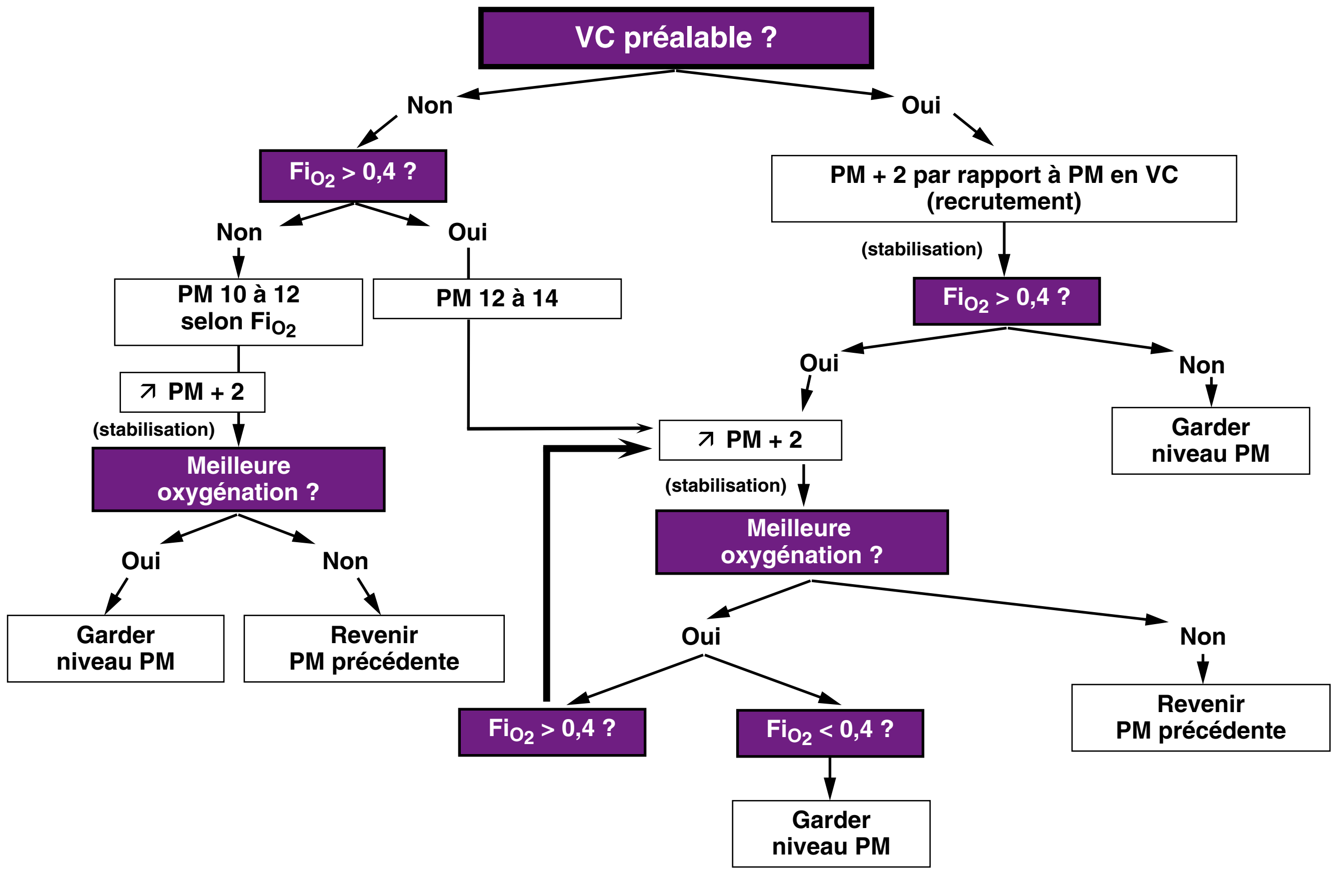


Figure 41.6

Proposition de stratégie d'optimisation de la pression moyenne.

Le rapport I/E

Pour le SensorMedics®, il est recommandé d'utiliser un rapport I/E à {1/2}. Cela parce qu'il a été démontré un certain degré de trappage de l'air et d'augmentation de la pression moyenne avec un rapport à 1/1 pour ce respirateur. La raison est liée à l'asymétrie des résistances entre inspiration et expiration (les résistances sont un peu plus élevées en expiration).

Pour le SLE 5000, le rapport est souvent fixé à 1/1.

La surveillance

- Elle est plus délicate qu'en VC, l'auscultation étant quasiment inutile.
- Le thorax de l'enfant doit « vibrer » : si ces vibrations apparaissent insuffisantes, il faut augmenter le pic à pic ; si au contraire elles apparaissent comme excessives, il faut le diminuer.
- Il faut surveiller en continu l'oxygénation (oxymétrie pulsée et/ou $PtcO_2$) et la $PtcCO_2$: **attention à la chute rapide de la PCO_2 lors du passage de VC en OHF**.
- Le niveau de pression moyenne doit être adapté en fonction de l'évolution de la maladie et de la FiO_2. **Attention à la surdistension (essayer de s'aider du cliché de thorax)**.

Les indications

La VHF peut être employée en première intention dans le traitement de certains types de détresses respiratoires néonatales, ou en « sauvetage » après échec de la VC.

En première intention

Chez le grand prématuré atteint de MMH, l'OHF d'emblée ne semble diminuer que très faiblement la fréquence de survenue des DBP. Il n'existe actuellement pas d'argument pour utiliser la VHF dans cette indication.

Les cas d'hypoplasie pulmonaire congénitale peuvent aussi en bénéficier (voir chapitre 34).

En sauvetage (*rescue*)

Bien que les méta-analyses d'essais randomisés ne concluent pas plus à son utilisation dans cette indication, l'expérience clinique tend à prouver qu'en cas d'échec de la VC, la VHF est un recours précieux, en particulier dans les hypercapnies mal contrôlées.

Chez le grand prématuré, on peut recourir à la VHF dès que la pression d'insufflation nécessaire en VC atteint plus de 20 cm H_2O, niveau faisant craindre le baro-volotraumatisme, ou dès l'apparition d'un emphysème interstitiel net (voire d'un pneumothorax).

Chez tous les nouveau-nés qui présentent une détresse respiratoire sévère, d'évolution peu satisfaisante en VC, un essai de VHF mérite d'être tenté.

Pour en savoir plus

Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 3 : CD000104.

Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation : lessons from the neonatal/pediatric experience. Crit Care Med 2005 ; 33(3 Suppl) : S115–21.

Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted Ventilation of the neonate (5th ed). Missouri (Saint-Louis) : Saunders ; 2011.

Harcourt ER, John J, Dargaville PA, Zannin E, Davis PG, Tingay DG. Pressureand flow waveform characteristics of eight high-frequency oscillators. PediatrCrit Care Med 2014 ; 15 : e234–40.

Henderson-Smart DJ, De Paoli AG, Clark RH, Bhuta T. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 3 : CD002974.

John J, Harcourt ER, Davis PG, Tingay DG. Dräger VN500's oscillatory-performance has a frequency-dependent threshold. J Paediatr Child Health 2014 ; 50 : 27–31.

Keszler M. State of the art in conventional mechanical ventilation. J Perinatol 2009 ; 29 : 262–75.

Klingenberg C, Wheeler KI, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. J Perinatol 2011 ; 31 : 575–85.

Lee J, Kim HS, Sohn JA, et al. Randomized crossover study of neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. J Pediatr 2012 ; 161 : 808–13.

Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Neonatology 2011 ; 100 : 219–27.

Chapitre 42

Ventilation assistée : problèmes et pièges

C. Milési, A. Jacquot, G. Cambonie

Conduite à tenir devant une hypercapnie en ventilation mécanique

T. Pennaforte

PLAN DU CHAPITRE

Les objectifs généraux de la ventilation assistée

Permettre une bonne oxygénation : l'individualisation de la plage adéquate de saturation périphérique en oxygène (SpO_2) à atteindre fait actuellement débat au regard des données récentes de la littérature (voir chapitre 4).

Permettre une ventilation : obtenir un volume courant de 4–6 ml/kg, pour maintenir un taux de CO_2 capillaire ou artériel entre 40 et 55 mmHg (figure 42.1).

L'appréciation est essentiellement clinique, elle repose sur l'observation des mouvements de la cage thoracique, le confort de l'enfant et les outils de surveillance non ou mini-invasive (SpO_2 et gazométrie transcutanée). L'étape suivante nécessite de revoir les paramètres de réglage du respirateur, de consulter les tendances ou les événements mémorisés par la machine. En dernier lieu, on peut être amené à pratiquer une gazométrie sanguine.

Devant toute dégradation de l'état respiratoire d'un patient ventilé, il convient de vérifier les éléments contenus dans l'acronyme **DOPEE**.

- **D**éplacement de la sonde : la partie distale doit être située entre la carène et le niveau des clavicules. Chez le nouveau-né, la longueur de la sonde à enfoncer est, en cm, de 7 + poids (kg) lors de l'intubation naso-trachéale et de 6 + poids (kg) lors de l'intubation oro-trachéale.
- **O**bstruction de la sonde : pouvant nécessiter une aspiration.
- **P**neumothorax : envisager la nécessité d'une exsufflation, par ponction au niveau du deuxième espace intercostal, sur la ligne mamelonnaire.
- **E**nvironnement : envisager l'existence d'une fuite sur le circuit, d'une modification inappropriée des paramètres du ventilateur.
- **E**stomac : vérifier la survenue d'une distension gazeuse comprimant les poumons et nécessitant la pose d'une sonde gastrique.

Pièges et conduites à tenir

Les principaux pièges et les conduites à tenir sont listés dans le tableau 42.1.

Tableau 42.1 Problèmes possibles et conduites à tenir en ventilation mécanique.

Paramètres	Pièges
Mode de ventilation	– Le mode historiquement utilisé est le mode en pression, du fait d'un débit décélérant. La limite principale est représentée par la variation du volume courant, qui influence le niveau de CO_2. – La ventilation avec volume garanti est actuellement proposée comme une alternative efficace et sécuritaire.
Débit	– Compte tenu du diamètre réduit des sondes trachéales (SIT) utilisées en néonatologie, un débit excessif peut générer un flux turbulent qui va finalement résulter en une pressurisation pulmonaire insuffisante. – Les débits adéquats qui peuvent être proposés sont de ne pas dépasser 8 l/min, si SIT de calibre 2,5 ou 3 (5 l/min pour les sondes de 2 exceptionnellement utilisées).
Déclenchement des cycles machine par le patient (« trigger »)	– L'adaptation du respirateur au patient est essentielle : – le confort doit être évalué par une échelle adaptée (EDIN, COMFORT B) ; : – elle permet l'emploi d'un minimum de sédatifs et de réduire le risque de pneumothorax. – On privilégie un trigger en débit à un trigger en pression : – les spiromètres équipant les respirateurs néonatals sont en général très sensibles mais facilement perturbés par l'humidité ; – tout inconfort du patient doit conduire en premier lieu à s'assurer que le spiromètre est fonctionnel et non « inondé ». – En présence d'un spiromètre fonctionnel : – soit l'enfant « tire » : le trigger est trop « dur » et il conviendra d'augmenter sa sensibilité, c'est-à-dire de baisser le niveau de débit ou pression délivrant un cycle par le respirateur ; – soit le trigger s'auto-déclenche, correspondant à la délivrance de cycles supplémentaires par le respirateur sans demande effective de la part du patient, ce phénomène est plus souvent observé en présence d'une condensation excessive dans les circuits du respirateur ; – survenue de double déclenchement : cela s'observe lorsque la demande du patient est importante et le temps inspiratoire (Ti) trop court (il conviendra alors d'allonger le Ti) ; – si la désadaptation au respirateur persiste : vérifier la position de sonde, l'existence d'un pneumothorax (radiographie), puis adapter la sédation, voire changer de mode ventilatoire.

Temps inspiratoire (Ti)	– De l'ordre de 0,25 à 0,40 seconde suivant le terme et le poids de l'enfant et sa mécanique respiratoire. – En mode aide inspiratoire (AI), la présence d'un trigger inspiratoire et expiratoire permet d'adapter la durée des temps d'insufflation et de vidange pulmonaire aux besoins du patient. – Cependant, des fuites importantes en mode AI peuvent conduire à un Ti excessivement long. Dans, ce cas : – tenter de limiter les fuites autour de l'interface ; – augmenter la sensibilité du trigger expiratoire, par exemple déclencher entre 70 % et 80 % du débit de pointe lorsque cela est possible.
Fréquence respiratoire (FR)	– En mode assisté (VAC), où chaque inspiration spontanée déclenche le respirateur, l'augmentation de la FR réglée est souvent sans efficacité car l'enfant présente une FR spontanée supérieure à celle prescrite. Elle peut être proposée en mode assisté intermittent (VACI). – Toute augmentation de la FR doit conduire à vérifier les courbes de débit sur l'écran du respirateur, pour s'assurer du retour au zéro du débit expiratoire avant la survenue d'une nouvelle inspiration. Dans le cas contraire, l'enfant est exposé à un risque de pression expiratoire excessivement positive (PEP inadvertente).
Réchauffeur	– Le réchauffement et l'humidification (100 % en humidité relative) des gaz médicaux est essentielle. – Si le dispositif n'est pas fonctionnel, le patient est exposé en quelques heures aux risques d'atélectasie(s) et d'hypothermie.
Conduite à tenir devant une chute de la SpO_2	– Dans un premier temps, vérifier que l'enfant est bien ventilé (soulèvement du thorax, auscultation) puis adapter la FiO_2 pour atteindre la SpO_2 cible. – Dans un deuxième temps, augmenter la pression moyenne des voies aériennes afin de réduire la FiO_2 au-dessous de 50 % : – pour augmenter la pression moyenne des voies aériennes, majorer tout d'abord la pression positive de fin d'expiration (PEEP) jusqu'à 5 à 8 cm H_2O ; – puis augmenter successivement le Ti, la pression inspiratoire de crête, le débit inspiratoire.
Conduite à tenir devant une majoration du CO_2 sanguin ou transcutané (voir aussi arbre décisionnel hypercapnie)	– Étape clinique : vérifier l'ampliation thoracique, rechercher un bronchospasme, une obstruction, une rigidité thoracique générée par un bolus de morphinique [antagonisable par de la CELOCURINE (1 à 1.5 mg/kg)]. – Modification du respirateur : – augmenter la ventilation minute (VM), en majorant soit la FR (voir plus haut) soit le VT ; – le VT est directement réglé en mode volumétrique, alors qu'il est modifié par le réglage de la pression inspiratoire de crête en mode barométrique ; – afin de limiter les baro- et le volo-traumatismes, les objectifs ne sont pas de normaliser les paramètres gazométriques mais d'obtenir un $pH > 7{,}20\text{-}7{,}25$ et un $CO_2 < 55$ mmHg.

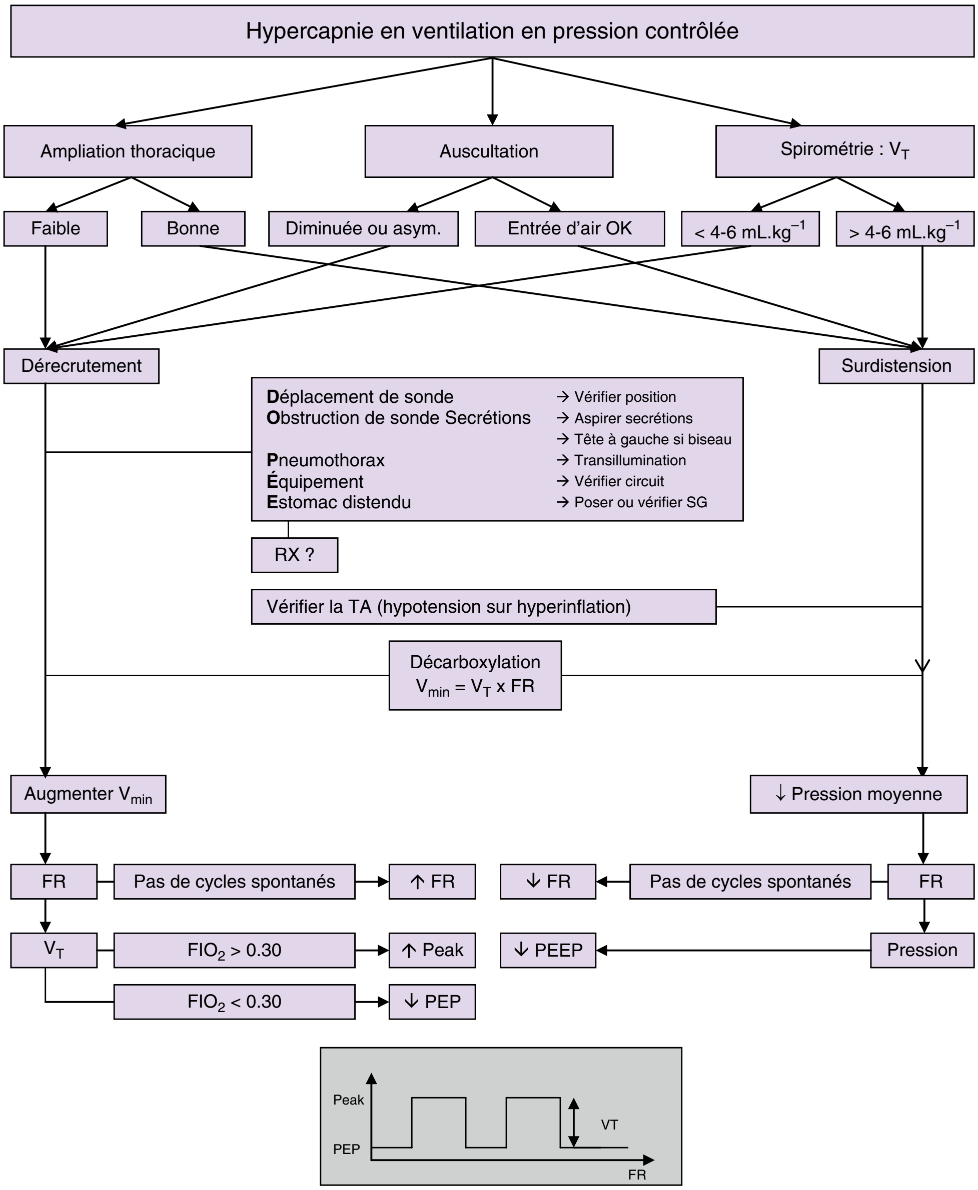


Figure 42.1

Arbre décisionnel hypercapnie en ventilation mécanique.

T. Pennaforte

Pour en savoir plus

Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. Pediatr Pulmonol 2012 ; 47 : 76–83.

Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W. NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. BMC Pediatr 2011 ; 11 : 6.

Hentschel R, Buntzel J, Guttmann J, Schumann S. Endotracheal tube resistance and inertance in a model of mechanical ventilation of newborns and small infants – the impact of ventilator settings on tracheal pressure swings. Physiol Meas 2011 ; 32 : 1439–51.

Ryu J, Haddad G, Carlo W. Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia. Clin Perinatol 2012 ; 39 : 603–12.

Stein H, Firestone K, Rimensberger PC. Synchronized mechanical ventilation using electrical activity of the diaphragm in neonates. Clin Perinatol 2012 ; 39 : 525–42.

Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. Intensive Care Med 2006 ; 32 : 1515–22.

Wheeler K, Klingenberg C, Morley C, Davis P. Volume-Targeted versus Pressure-Limited Ventilation for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2011 ; 100 : 219–27.

Chapitre 43

Réchauffement et humidification des gaz médicaux en ventilation mécanique

F. Decobert

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

L'utilisation d'une ventilation invasive ou non invasive pose le problème de la meilleure façon d'y associer un système de réchauffement et d'humidification des gaz médicaux et des problèmes qui en découlent.

Globalement tous les types de ventilation mécanique par respirateur, quel que soit le dispositif utilisé, doivent comporter un système de réchauffement et d'humidification optimum, et ce d'autant que l'aide respiratoire risque d'être prolongée.

La physiologie des voies aériennes

Un des objectifs en ventilation est de respecter les conditions d'homéostasie du poumon à la frontière de saturation isothermique, c'est-à-dire 37 °C et 44 mg/L d'eau à l'état de vapeur (Humidité Absolue, HA) au niveau des premières divisions bronchiques. Le système de transport mucociliaire de la muqueuse des voies aériennes à tous les étages est très fragile et peut rapidement dysfonctionner si ces conditions ne sont pas respectées, en particulier lors d'une ventilation artificielle.

Le matériel

Le réchauffeur humidificateur

Le réglage des réchauffeurs humidificateurs pour les versions les plus récentes est automatique. Ainsi, les respirateurs actuels sont souvent vendus avec des réchauffeurs humidificateurs « MR850 » (Fisher & Paykel) dont la dernière version est totalement automatique. Les versions précédentes (comme le « MR 735 » du même fabriquant) requéraient de régler la température de chauffe et le niveau de gradient dans la branche inspiratoire du circuit de ventilation. D'autres modèles existent (par exemple HumiCare D900® ResMed).

Ces dispositifs réchauffent et humidifient le gaz qui sort sec et à une quinzaine de degrés seulement du respirateur jusqu'à 37 °C et 44 mg/L d'HA quand celui-ci est réglé en mode trachéal. Ceci doit toujours être le cas de principe, y compris en ventilation nasale chez le nouveau-né. Un gradient de température de trois degrés supplémentaires dans la branche inspiratoire du circuit de ventilation est délivré afin que le gaz se refroidisse le moins possible au contact de la paroi du circuit, dont la température varie en fonction de la température environnante (tableau 43.1). Attention, le mode « VNI » de ce type de réchauffeur doit être évité chez le nouveau-né. Le mélange air/O_2 délivré au patient ne serait plus qu'à une température de 32 °C et moins riche en HA.

Les nez humidificateurs (Type Humid-vent, Teleflex)

Le principe de ce système est de piéger l'humidité expirée pour la restituer à l'inspiration suivante. Ce système ne peut pas être équivalent à un réchauffeur d'autant que le respirateur est là pour tout refroidir à chaque inspiration. Son utilisation n'est donc pas conseillée, car inefficace voire délétère (augmentation de l'espace mort et des résistances).

Les effets secondaires

Les conséquences d'une mauvaise humidification

Il n'y a pour ainsi dire pas d'étude chez le nouveau-né, mais nous savons, d'après les études réalisées chez les patients adultes atteints de syndrome d'apnées du sommeil traités par VNI, que la ventilation en air froid et sec est proscrite. Les conséquences sont délétères avec la constitution rapide d'atélectasies pulmonaires et de surinfections par chute de la clairance mucociliaire, de congestion nasale et d'augmentation des résistances à l'écoulement de l'air.

L'expérience en néonatologie est surtout clinique avec la constatation d'obstruction des fosses nasales mettant rapidement à mal les capacités ventilatoires du nouveau-né incapable de respirer autrement que par le nez.

Tableau 43.1 Température et humidité en différents points.

	Gaz médicaux	Air ambiant	Poumons
Température	15 °C	20 °C	37 °C
Humidité relative	0 %	50 %	100 %
Humidité absolue	0 mg/l	9 mg/l	44 mg/l

La condensation

L'apparition de gouttelettes de condensation dans le circuit de ventilation doit être surveillée et est un témoin d'une mauvaise humidification puisque la vapeur d'eau s'est transformée en eau à l'état liquide. Elle est aussi et surtout néfaste pour le nouveau-né quand ces gouttelettes d'eau sont instillées dans ses voies aériennes, sources en VNI d'altération du système de transport mucociliare, de lésions nasales par macération et de malaises à type d'apnées, soit par simple agression et stress, soit éventuellement par spasmes laryngés (possible mais non démontré).

En ventilation trachéale, l'instillation intra-pulmonaire de gouttes d'eau peut provoquer des désaturations, participer à l'évolution vers une dysplasie broncho-pulmonaire et, au maximum, être responsable d'aggravation respiratoire à type de SDRA (équivalent d'une noyade).

Les moyens disponibles pour faire face à la condensation

- Commencer par retirer l'eau en secouant le circuit préalablement déconnecté du patient.
- Si possible augmenter un peu la température de la chambre au-dessus de 26 °C.
- Retirer le prolongateur de circuit inspiratoire démuni de fil chauffant et donc de gradient thermique, surtout si la température de l'incubateur descend au-dessous de 34 °C. La sonde thermique est alors au plus près du patient.
- Utiliser un circuit expiratoire avec fil chauffant plutôt qu'avec piège à eau.
- Si le respirateur le permet, et ceci sans augmenter le niveau de PEP, augmenter le débit de la machine, ce qui diminuera le temps de contact entre le gaz et la paroi du circuit, et donc le refroidissement (exemple : 12 L/min).
- Privilégier l'utilisation de cuves à eau à remplissage automatique pour éviter tout refroidissement brutal du système.
- En cas de besoin il peut être nécessaire de passer transitoirement le réchauffeur en mode VNI. Il y aura moins de condensation, mais le mélange air/O_2 ne sera plus qu'à 32 °C, et surtout moins riche en HA. Ce mode « dégradé » ne devra être maintenu que jusqu'à la résolution du problème.

Les cas particuliers

La lunette nasale à haut débit

L'utilisation récente de la lunette nasale à haut débit (type optiflow ou vapotherm) comme source de Pression Positive Continue (PPC) nasale (voir chapitre 40), souvent utilisée dans le sevrage de VNI, pose le problème de l'humidification. Il est tout à fait possible d'utiliser un mélangeur et réchauffeur mais le débit ne doit pas être inférieur à 3–4 L/min en raison du risque de condensation importante. Certains proposent la lunette d'air sec à « bas débit », entre 0,5 et 1 L/min. L'humidification est alors impossible et doit faire poser le problème du rapport bénéfice/risque.

L'oxygénothérapie nasale

L'utilisation de barboteurs en oxygénothérapie nasale permet de réaliser un bulle à bulle. Son intérêt est surtout la quantification relative du niveau d'O_2 délivré (intensité du bullage). En l'absence de réchauffement, il est illusoire d'imaginer que de faire buller de l'eau froide puisse en dégager de la vapeur d'eau. L'utilisation du bulle à bulle d'O_2 est toléré car la plus grande partie de l'air inspiré provient de l'air ambiant plus que de ce qui est délivré par la lunette d'O_2. L'air ambiant étant en moyenne à 24 °C, avec une humidité relative variant entre 60 et 80 %. L'utilisation d'O_2 dans l'incubateur peut être proposée car le taux d'HA sera supérieur et le nouveau-né moins agressé que par un dispositif nasal.

Conclusion

Le réchauffement et l'humidification des gaz en ventilation mécanique est essentiel pour préserver l'intégrité des voies aériennes. Une mauvaise humidification est peut être une des explications à la dépendance ventilatoire souvent constatées chez les grands prématurés. L'utilisation d'un réchauffeur automatique est le meilleur outil, et des ajustements sont souvent nécessaires pour éviter ou traiter l'apparition de condensation, délétère et témoin d'une mauvaise humidification des voies aériennes.

Pour en savoir plus

Kelly M, Gillies D, Todd DA, Lockwood C. Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. Anesth Analg 2010 ; 111 : 1072.

Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 154 : 182–6.

Salah B, Dinh Xuan AT, Fouilladieu J-L, Lockhart A, Regnard J. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. Eur Respir 1988 ; 1 : 852–5.

Chapitre 44

Intubation trachéale du nouveau-né

X. Durrmeyer

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

L'intubation trachéale est une procédure fréquemment réalisée chez le nouveau-né, à la naissance ou ultérieurement. Elle peut être essentielle à la bonne prise en charge d'enfants en détresse mais reste un geste techniquement difficile et source de mauvaise tolérance chez le nouveau-né, en particulier prématuré (figure 44.1).

Les particularités de l'intubation néonatale

Les voies aériennes supérieures du nouveau-né

En plus de leur petite taille, les nouveau-nés présentent des particularités anatomiques des voies aériennes supérieures : larynx très antérieur, langue de taille relativement importante et épiglotte en « U ».

Les indications d'intubation

L'utilisation de plus en plus fréquente des techniques de ventilation non invasive a diminué le recours à la ventilation invasive, et donc à l'intubation. Néanmoins, l'intubation reste fréquemment pratiquée chez les extrêmes prématurés et en cas de détresse vitale immédiate à la naissance. En cas de détresse respiratoire, la plupart des néonatologistes considèrent qu'il y a indication à intuber dans les situations suivantes :

- intubation urgente : hernie diaphragmatique, échec de la ventilation au masque facial ou laryngé, réanimation prolongée, administration prophylactique de surfactant, malformation sévère des voies aériennes supérieures ;
- intubation semi-urgente ou programmée : acidose respiratoire (pH < 7,20 et pH 65 mmHg), apnées et/ou bradycardies malgré une ventilation non invasive, administration de surfactant curatif, hypoxie, changement de sonde d'intubation, chirurgie programmée sous anesthésie générale.

Les complications de l'intubation néonatale

Une complication fréquente est l'échec lors de la première tentative (aux alentours de 50 % dans la plupart des études). Parmi les facteurs qui améliorent le succès de la procédure, on retrouve l'expérience accrue de l'opérateur, le poids plus élevé de l'enfant et l'utilisation d'une anesthésie ou d'une sédation préalable. Les désaturations sont également très fréquentes, liées à la durée du geste et peu influencées par l'administration préalable d'une anesthésie ou d'une sédation. L'intubation vigile est douloureuse et s'accompagne plus volontiers de variations brutales de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la pression intracrânienne.

Les recommandations pratiques

La préparation technique

Si le temps le permet, le nouveau-né doit bénéficier d'un monitorage continu de la fréquence cardiaque et de la saturation en oxygène (capteur transcutané) ainsi que d'une mesure de la pression artérielle à intervalles réguliers. Le matériel nécessaire à l'intubation doit être vérifié et fonctionnel avant le début de la procédure (tableau 44.1). Il contient un laryngoscope équipé d'une lame de taille adaptée, une sonde d'intubation de taille adaptée, une pince de Magill, un système d'aspiration fonctionnel et un système de ventilation manuelle *comprenant* un masque d'une taille adaptée à l'enfant. On peut proposer de connecter ce masque au circuit du respirateur, ce qui permet l'administration d'une pression expiratoire positive, le contrôle des pressions d'insufflation et de la FiO_2. La pré-oxygénation semble essentielle à la tolérance du geste, bien qu'aucune étude n'ait spécifiquement évalué cette pratique chez le nouveau-né. Chez le prématuré, le risque de toxicité de l'hyperoxie est à mettre en balance avec celui de la désaturation lors de la laryngoscopie et un objectif de saturation raisonnable avant le geste *semble* préférable à l'administration d'une FiO_2 à 100 %.

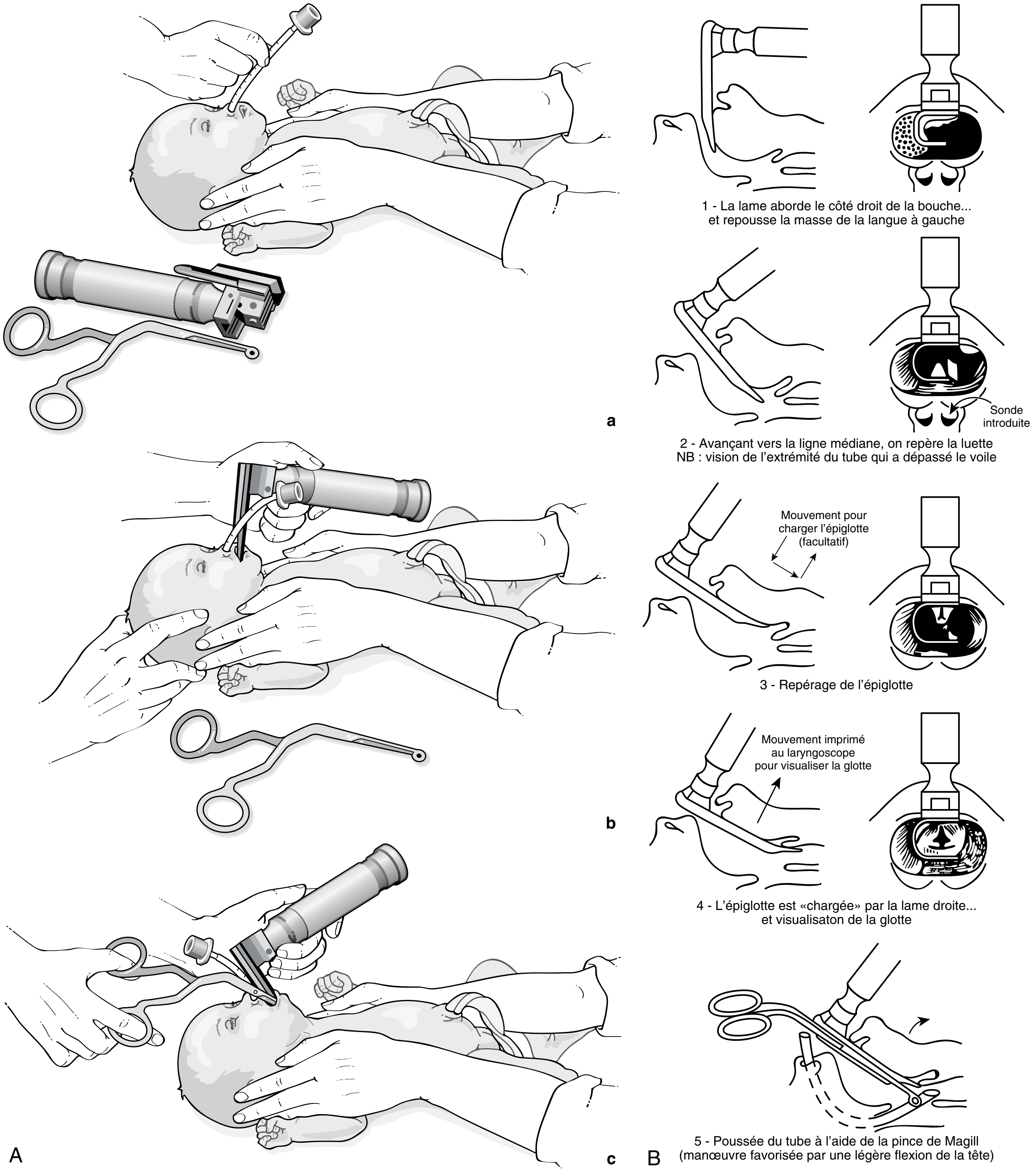


Figure 44.1

Technique de l'intubation.

Le nouveau-né est placé en décubitus dorsal, la tête en extension dans l'axe du corps.

Trois personnes sont nécessaires : un opérateur et deux aides : un aide pour tenir l'enfant et une aide qui s'occupe de l'aspiration (A)

Phases successives de l'intubation (B).

D'après Francoual C, Hureaux-Rendu C, Bouillé J. Pédiatrie en Maternité. 2e éd., Flammarion, Paris, 1999.

Tableau 44.1 Recommandations concernant le matériel et la fixation de la sonde d'intubation (SIT) chez le nouveau-né.

Poids de l'enfant (g)	Taille du masque de ventilation	Taille de lame de laryngoscope	Taille de SIT (diamètre interne)	Repère à la narine (cm) : voie naso-trachéale	Repère aux lèvres (cm) : voie oro-trachéale
500–750	00	00	2.5	6,5 à 7,0	5,5 à 6,0
750–1000				7,0 à 7,5	6,0 à 6,5
1000				8,0	7,0
1500				8,5	7,5
2000	0	0	2.5 ou 3	9,0	8,0
2500				9,5	8,5
3000		0 ou 1	3	10,0	9,0
3500	1	1	3.5	10,5	9,5
4000				11,0	

La voie d'intubation

L'intubation peut être naso- ou oro-trachéale. Une méta-analyse portant sur deux essais randomisés n'a pas retrouvé d'intérêt ou d'inconvénient spécifique *à chacune des deux techniques*. Il semble logique de recommander la voie d'intubation *la plus familière à l'opérateur et à l'équipe qui prendra en charge l'enfant*.

La prémédication, l'anesthésie, la sédation

Il existe actuellement un consensus sur la nécessité d'administrer une prémédication avant l'intubation des nouveau-nés, à l'exception des situations d'urgence vitale immédiate. Toutefois, il n'y a pas de consensus sur la nature des traitements à utiliser, les options incluant des morphiniques d'action rapide (fentanyl, remifentanil, sufentanil), éventuellement associés à des curares, ou des hypnotiques (propofol, pentobarbital). L'intérêt d'un vagolytique (atropine) reste débattu, mais son utilisation est largement répandue en pratique.

Le positionnement de la sonde d'intubation

Le positionnement intra-trachéal

La visualisation de la sonde entre les cordes vocales, les mouvements thoraciques synchrones de la ventilation, l'auscultation pulmonaire et les valeurs normales de saturation et de fréquence cardiaque sont autant d'indicateurs du succès de l'intubation. À ces éléments cliniques on peut ajouter des outils non-cliniques tels que les détecteurs de dioxyde de carbone connectés à la sonde d'intubation.

La longueur de sonde insérée

La malposition de l'extrémité distale de la sonde d'intubation est fréquente et celle-ci doit toujours être contrôlée par une radiographie de thorax. Les repères de sonde recommandés selon la voie d'intubation sont résumés dans le tableau 44.1. La fixation de la sonde doit être soigneuse et respecter la fragilité cutanée des nouveau-nés (figure 44.2). En effet, l'extubation accidentelle et les lésions cutanées sont des complications fréquentes de l'intubation, même peu prolongée.

Conclusion

L'intubation trachéale est un élément essentiel de la prise en charge des nouveau-nés. Toutefois, ce geste est difficile et doit être réalisé dans de bonnes conditions, par des opérateurs expérimentés. En dehors des situations d'urgence vitale, une anesthésie ou une sédation doit être administree *avant la laryngoscopie*. Les néonatologistes doivent être avertis des effets délétères potentiels de cet acte et prévenir du mieux possible les complications à court et long termes associées à l'intubation (désaturation, bradycardie, douleur, malposition de la sonde, sténose trachéale).

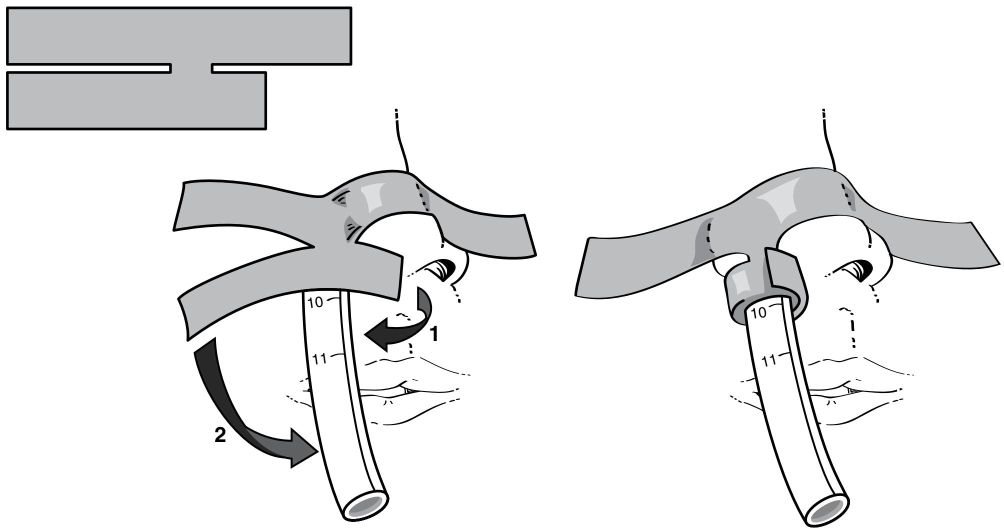


Figure 44.2

Fixation de la sonde d'intubation.
D'après Francoual C, Hureaux-Rendu C, Bouillé J. Pédiatrie en Maternité. 2e éd., Flammarion, Paris, 1999.

Pour en savoir plus

Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. Pediatrics 2010; 125 : 608–15.

Morrison Jr. JE, Collier E, Friesen RH, Logan L. Preoxygenation before laryngoscopy in children : how long is enough? Paediatr Anaesth 1998; 8 : 293–8.

S pence K, Barr P. Nasal versus oral intubation for mechanical ventilation of newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2 : CD000948.

Thayyil S, Nagakumar P, Gowers H, Sinha A. Optimal endotracheal tube tip position in extremely premature infants. Am J Perinatol 2008; 25 : 13–6.

Chapitre 45

Drainage pleural

T. Pennaforte, L. Desfrère

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La ponction et le drainage pleural sont des actes médicaux permettant l'évacuation d'un épanchement liquidien et/ou gazeux et la ré-expansion pulmonaire. Il s'agit souvent d'un geste d'urgence. La ponction à l'aiguille se fait toujours dans un premier temps. En cas de reconstitution rapide, la mise en place d'un drain permet un drainage continu de la cavité pleurale. Une asepsie et une technique rigoureuses sont nécessaires, même en situation d'urgence.

La ponction pleurale

Traitement d'urgence du PNO sévère ou de l'épanchement liquidien compressif, l'exsufflation (tableau 45.1) permet une décompression rapide du poumon, et de conserver transitoirement une « soupape » de sécurité pendant la mise en condition de l'enfant (intubation, sédation, préparation du matériel) si l'indication d'un drainage au décours est posée. Elle doit être réalisée par un personnel expérimenté.

Tableau 45.1 Exsufflation à l'aiguille.

Condition de stérilité	Charlotte, masque et gants stériles pour l'opérateur, masque pour les aides
Matériel	Antiseptique, eau stérile, champ troué stérile, plateau stérile, compresses, épicrânienne ou cathéter court 20 à 25 G (suivant terme et poids), seringues de 3, 10 et 20 ml, raccord de perfusion (tubulure 30 cm), robinet trois voies (figure 45.1 A).
Conditions	Un assistant doit être présent pour vérifier la procédure et noter les quantités retirées. Préparation du matériel de ventilation au masque, d'intubation et de drainage par une autre personne dans le même temps. Enfant en décubitus dorsal.
Indications	Nécessité de décompression en urgence (souvent PNO sévère).
Repères	Pour un PNO : – jonction 2e espace intercostal (EIC) et ligne médio-claviculaire (position 1) OU ; – jonction 4e EIC et ligne axillaire antérieure (position 2) surtout si drainage au décours. Pour un épanchement liquidien : – jonction 4e EIC et ligne axillaire moyenne ou postérieure
Analgésie (si possible)	En ventilation spontanée : sucrose voire morphine (0,2 mg/kg IV) (ou kétamine 1 μg/kg) En ventilation assistée : sufentanyl (1 μg/kg IV) (ou kétamine 2 μg/kg pour certains)
Procédure	1. Relier le cathéter court à la seringue de 3 ml et relier le cathéter au robinet trois voies à la tubulure et à la seringue de 10 ml (figure 45.1 B). *Placer ces deux montages dans le plateau stérile.* 2. Désinfecter le site de ponction (antiseptique puis rincer à l'eau stérile). 3. Apposer le champ fenestré. 4. Piquer perpendiculairement à la peau le long du bord supérieur de la côte inférieure. 5. Appliquer une pression négative sur la seringue tout en enfonçant le cathéter court (figure 45.1 C). *Dès qu'un flux d'air entre dans l'aiguille (à environ 1 cm de la peau), le PNO est localisé et la décompression peut commencer.* 6. Enlever la seringue et le mandrin du tout en maintenant fermement le cathéter court en l'obturant puis y fixer le montage robinet-tubulure-seringue de 10 ml. *Le retrait d'air ou de liquide (à quantifier idéalement) s'effectue exerçant une traction modérée sur la seringue* (figure 45.1 D). 7. Lorsque la seringue est pleine, le robinet trois voies est tourné afin de rejeter l'air accumulé dans la pièce ou de récupérer le liquide pleural pour analyse. La décompression est poursuivie jusqu'à l'apparition d'une légère résistance dans la seringue (plus d'air à évacuer en cas de PNO ou évacuation totale de l'épanchement liquidien). La sensation de ne pas réussir à évacuer tout l'air doit faire évoquer une brèche pleuro- pulmonaire et poser l'indication d'un drain.
Durée	Quelques secondes

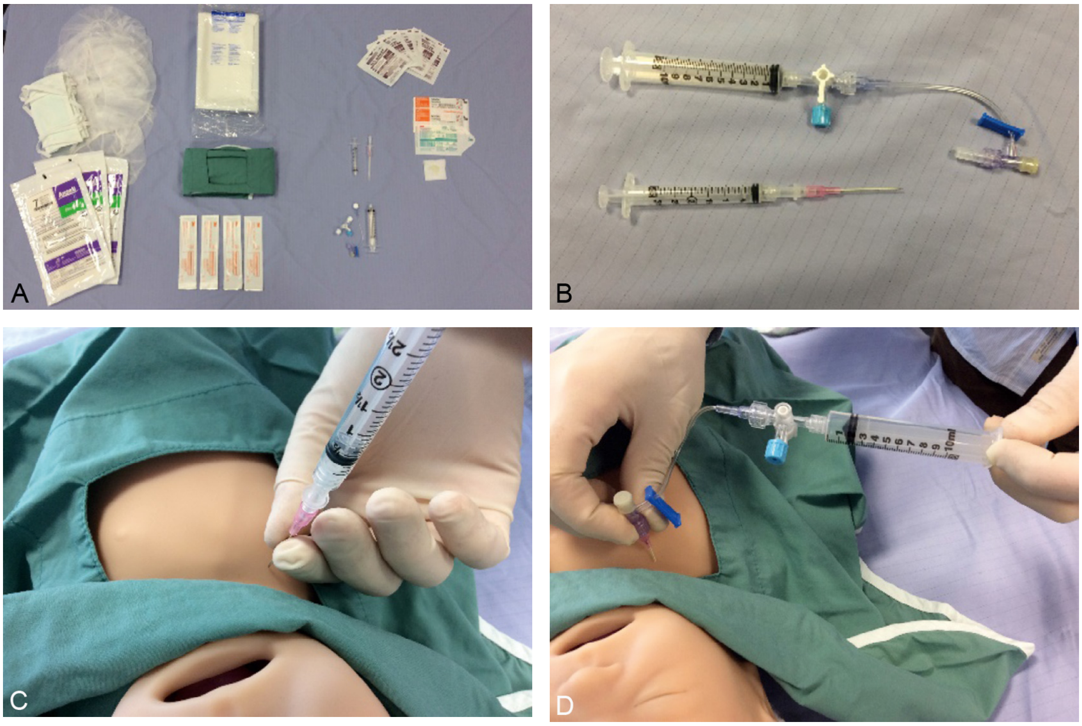


Figure 45.1
Ponction pleurale.

Le drainage thoracique

La technique

L'insertion de drain thoracique (tableau 45.2) selon la méthode de Seldinger est devenue la technique de choix pour le drainage, car la procédure est facile et les complications rares. Néanmoins, certaines équipes utilisent les drains avec trocart et les deux techniques sont donc exposées. La prise en charge de la douleur est fondamentale dans cette condition d'urgence relative. Nous recommandons l'intubation préalable de l'enfant, sachant que ceci peut varier selon les centres.

L'aspiration

L'aspiration est réalisée par un système clos type Pleurevac® (figure 45.4). La dépression recommandée pour ce type d'épanchement est de 10 cm d'eau. Avant de relier le système d'aspiration au cathéter, il faut veiller à couper la longueur excédentaire du tuyau d'aspiration afin de ne pas créer de siphon d'aspiration (que l'on aurait tendance à vider lorsque le liquide s'accumule, ce qui aurait pour conséquence la création d'une dépression intra-pleurale brutale). Ensuite, une fois relié au drain, il faut veiller à bien fixer le tuyau d'aspiration au matelas afin d'éviter tout retrait accidentel.

La surveillance

Cinq points sont particulièrement à surveiller :

- *Efficacité :* évaluée d'une part sur l'amélioration clinique de l'enfant, notamment sur le plan respiratoire, d'autre part par des radiographies thoraciques au moins quotidiennes authentifiant le retour à la paroi du poumon.
- *Perméabilité :* le système de drainage doit être en position déclive par rapport à l'enfant, avec une tuyauterie transparente pour visualiser tout bouchon éventuel. Il est nécessaire de vérifier le bullage ou l'oscillation du niveau liquide de façon synchrone avec la respiration au moins toutes les trois heures, au mieux toutes les heures (on doit regarder pendant au moins 10 secondes en se baissant pour se mettre au niveau du système d'aspiration). Un « bullage » permanent doit faire suspecter une brèche pleuro-pulmonaire (dans ce cas, la durée du drainage sera allongée). Une traite régulière de l'ensemble grâce à une pince à traire est souvent nécessaire en cas de sécrétions ou d'épanchement liquidien.
- *Irréversibilité :* le système ne doit pas permettre un retour d'air vers le patient (en cas de transport de l'enfant, utiliser une valve anti-retour de type Heimlich). Une pince à clamper protégée doit toujours être disponible près de l'enfant en cas de déconnexion accidentelle du système aspiratif.
- *Étanchéité :* toute fuite rend le système dangereux.

Tableau 45.2 Drainage thoracique.

Condition de stérilité	Charlotte, masque, gants et casaque stériles, masques pour aides.
Matériel	Antiseptique, compresses, cathéter *pigtail* (8,5 F) ou autre drain type Joly (8 F pour 2 kg), kit d'aspiration, strips à suture, fil de suture, porte-aiguille, ciseaux ou scalpel, bandelettes poreuses, pansement transparent, robinet trois voies, seringue 20 ml, champ stérile, cupules (figures 45.2A et 45.2B)
Conditions	Enfant intubé et ventilé (discutable mais nécessaire pour une analgésie efficace). Décubitus dorsal, bras ipsilateral levé et fixé vers le haut un ou deux médecins habillés en stérile. Le montage du système d'aspiration est réalisé par une aide dans le même temps.
Repères	Pour un PNO : jonction 4e espace intercostal et ligne axillaire antérieure (1 cm en dehors du mamelon). Pour un épanchement liquidien : jonction 4e espace intercostal et ligne axillaire moyenne
Analgésie (si possible)	NB : le geste de grande urgence étant l'exsufflation, cela laisse habituellement la possibilité de réaliser la pose du drain dans des conditions d'analgésie suffisante. En ventilation spontanée : sucrose voire morphine (0,2 mg/kg IV) ou kétamine (1 mcg/kg) En ventilation assistée : sufentanyl (1 mcg/kg IV) ou kétamine (2 mcg/kg)
Procédure	**Pour les drains avec guide** 1. Relier l'aiguille (fournie dans le kit de drainage ou cathéter court 20 G) à la seringue. 2. Désinfecter le site de ponction (antiseptique puis rincer à l'eau stérile). 3. Piquer perpendiculairement à la peau le long du bord supérieur de la côte inférieure en visant le creux sus-sternal (figure 45.2C). 4. Appliquer une pression négative dans l'aiguille en aspirant à la seringue tout en enfonçant l'aiguille. 5. Dès qu'un flux d'air entre dans l'aiguille, le PNO est localisé. 6. Retirer la seringue, mettre un guide à travers le cathéter en l'enfonçant de 5 cm (figures 45.2D et 45.2E) 7. Retirer l'aiguille en laissant le guide en place (figure 45.2 F) 8. Dilater le point d'insertion avec le dilatateur fourni puis enlever le dilatateur (figure 45.2G). 9. Mettre le drain à travers le guide en l'enfonçant de 3 à 4 cm maximum et enlever le guide (figure 45.2H). Pour un épanchement gazeux, il faut essayer de le positionner en antérieur, pour un épanchement liquidien en postérieur (figure 45.3). 10. Relier le drain stérilement au système d'aspiration (qui doit être préparé avant la mise en place du drain, exemple du Pleurevac® (figure 45.4) 11. Déclamper le drain en vérifiant l'efficacité du drainage soit par l'existence d'un bullage en cas de PNO, soit par l'apparition de liquide en cas d'épanchement liquidien. En cas d'inefficacité, il est possible de mobiliser un peu le drain et de le repositionner. 12. Fixer le drain avec une spartiate (un point à la peau) et faire le pansement (parfois nécessité d'un morceau de sparadrap en cheminée chez le nouveau-né à terme agité, figure 45.3C). *Toujours laisser visible le point d'entrée du drain en le couvrant avec un pansement transparent* 13. Contrôler la position du drain par une radio (peut être faite après l'étape 8) de face plus ou moins de profil pour la position antéro-postérieure. **Pour les drains avec trocart** 1. Une courte incision (0,5 cm) peut être pratiquée au bord supérieur de la côte inférieure afin de faciliter le passage du trocart. 2. Le drain avec son trocart est ensuite poussé jusqu'au franchissement de la plèvre (retenir le geste en pinçant le drain à 4–5 cm de son extrémité distale). 3. Après avoir retiré le trocart, le drain est avancé de 5 à 8 cm vers le haut (vers l'épaule controlatérale) en cas de pneumothorax, vers le bas en cas d'épanchement liquidien en le faisant coulisser sur le trocart. 4. Le drain est ensuite clampé à l'aide d'une pince protégée pendant que le trocart est retiré.

- *Stérilité* : l'ensemble du matériel doit être stérile (intérêt du kit à usage unique évitant de nombreuses manipulations).

L'antibiothérapie prophylactique n'est pas recommandée en l'absence d'études bien menées. Cependant, elle doit être envisagée au moindre doute dans cette population à risque infectieux.

L'enfant est traité par opiacés durant toute la durée du drainage (doses adaptées au score de douleur), mais peut être éventuellement extubé dès que son état le permet (si la prémédication reçue pour l'ablation du drain est compatible avec une ventilation spontanée).



Figure 45.2

Drainage pleural.

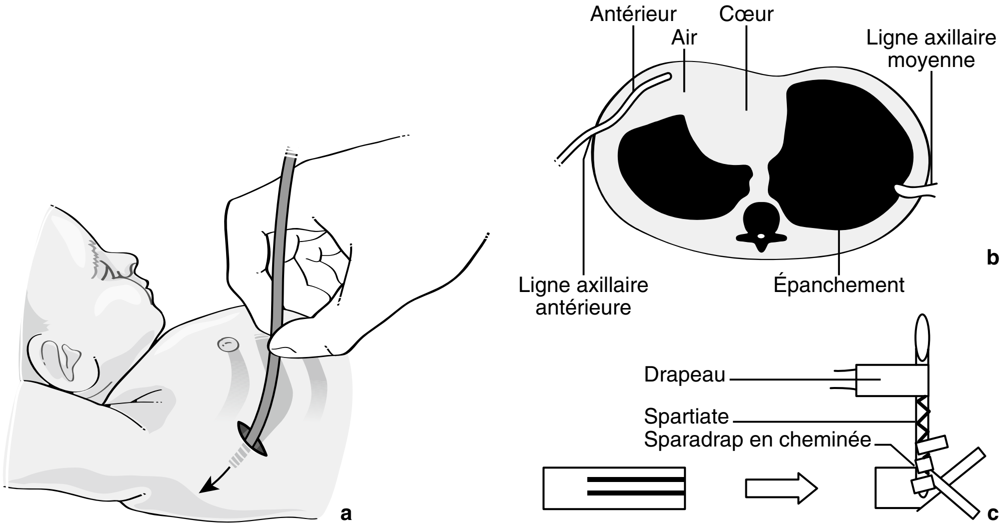


Figure 45.3
Positionnement du drain suivant la nature de l'épanchement (gazeux ou liquidien).



Figure 45.4
Dispositif d'aspiration pour drain pleural.

Les complications

La conduite à tenir en cas d'aggravation respiratoire chez un enfant porteur d'un drain thoracique fait l'objet d'un arbre décisionnel (figure 45.5).

- En cas d'aggravation de l'état respiratoire chez un enfant porteur de drain, il faut se poser une question : « le drain bulle t-il ? »
- Si le « bullage » est présent, il faut rechercher une déconnexion dans le circuit, rechercher une fuite en parcourant le circuit avec sa main préalablement imprégnée de solution hydro-alcoolique, vérifier qu'il n'y a pas d'orifice extériorisé (drain mobilisé).
- Si le « bullage » est absent, il faut vérifier que le drain n'est pas clampé ou obstrué. On peut mobiliser légèrement le drain en réalisant une traction douce au niveau de l'orifice, « traire » prudemment le drain avec les doigts, ou bien augmenter la dépression, par exemple de 15 à 20 cm d'eau.

Au moindre doute, si aucune explication technique n'est trouvée, la radiographie thoracique en urgence confirmera la réapparition du PNO, la localisation du drain et de ses orifices, l'apparition d'un PNO controlatéral ou toute autre cause de dégradation non expliquée par le PNO et sa prise en charge.

Le retrait du drain

Le drain sera clampé après 12 à 24 heures de disparition du « bullage » ou tarissement de l'épanchement liquidien et sera retiré après six à 24 heures de clampage en l'absence de récidive (tableau 45.3). En cas de ventilation mécanique, le retrait s'effectue à la fin de l'expiration. La radiographie de thorax post-ablation de drain n'est pas obligatoire, mais sera habituellement réalisée à 24 ou 48 heures du retrait du drain.

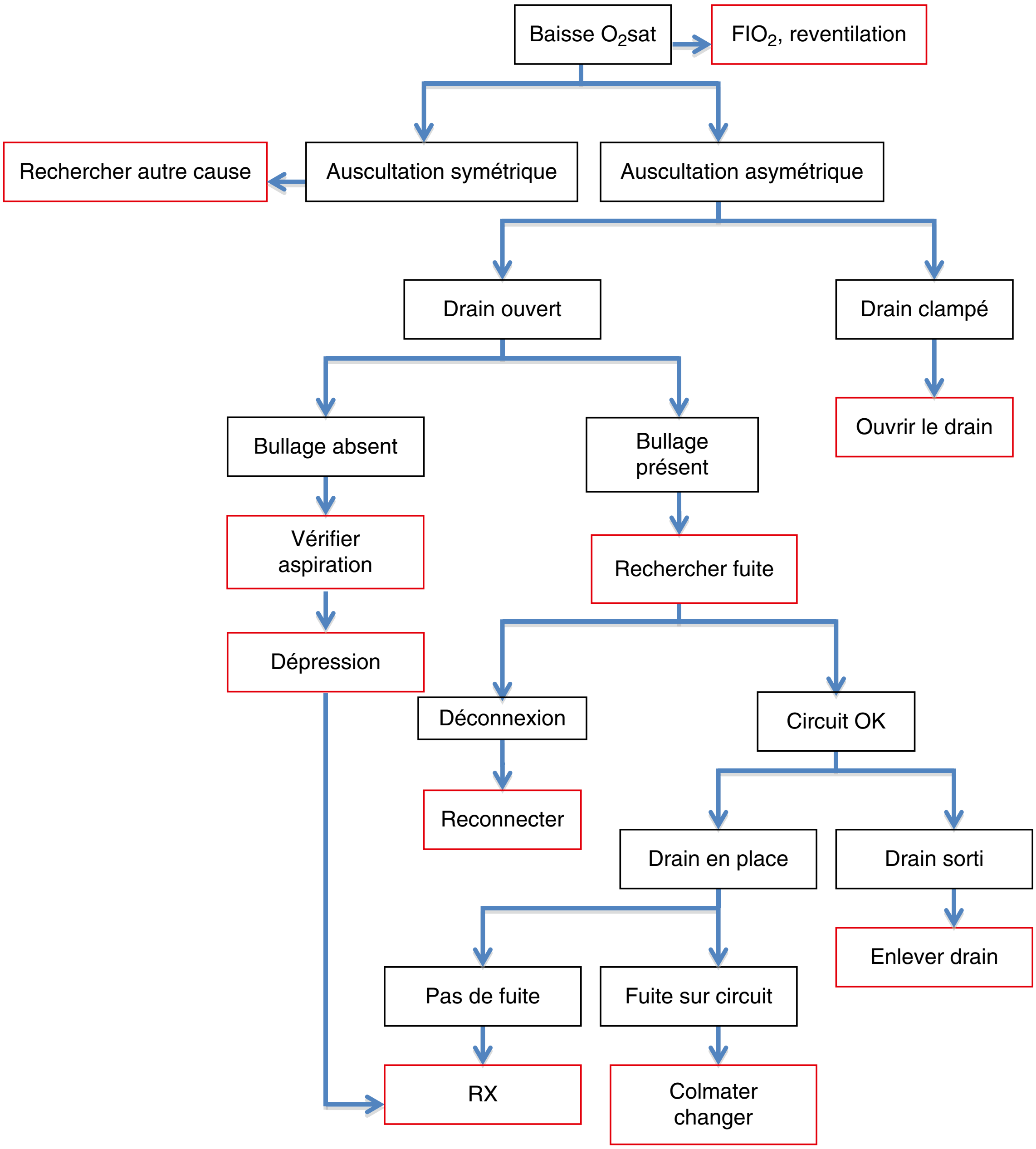


Figure 45.5
Surveillance PNO.

Tableau 45.3 Retrait de drain thoracique.

Condition de stérilité	Chapeau, masque, gants stériles, masques pour aides.
Matériel	Scalpel, bandelettes poreuses.
Analgésie	En ventilation spontanée : sucrose voire morphine (0,2 mg/kg IV) ou kétamine (1 mcg/kg). En ventilation assistée : sufentanyl (1 mcg/kg IV) ou kétamine (2 mcg/kg).
Procédure	1. Couper le point à la peau. 2. Mettre les bandelettes en croix au-dessus de l'orifice sans les plaquer encore. 3. Retirer rapidement le drain. 4. Plaquer immédiatement la croix sur la peau.

Pour en savoir plus

Arda IS, Gürakan B, Alíefendíoğlu D, Tüzün M. Treatment of pneumothorax in newborns : use of venous catheter versus chest tube. Pediatr Int 2002 ; 44 : 78–82.

Cates LA. Pigtail catheters used in the treatment of pneumothoraces in the neonate. Adv Neonatal Care 2009 ; 9 : 7–16.

Rozenman J, Yellin A, Simansky DA, Shiner RJ. Re-expansion pulmonary oedema following spontaneous pneumothorax. Respir Med 1996 ; 90 : 235–8.

Stewart A, et al. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in newborn infants with intercostal catheters. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 4.

Chapitre 46

Trachéotomie en néonatologie

C. Milesi, A. Desenfant, S. Dauger, P. Desprez, G. Cambonie

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Généralités

Les progrès de la prise en charge anté et postnatale des nouveau-nés ont rendu marginal le recours à la trachéotomie en période néonatale.

Néanmoins il persiste trois indications :

- **ORL**, représentées par la présence d'obstacles au niveau des voies aériennes supérieures (voir chapitre 37) ;
- **respiratoire**, correspondant à une insuffisance respiratoire chronicisée sévère, obstructive ou restrictive, suite à une laryngo-bronchomalacie ou à une dysplasie broncho-pulmonaire ;
- **neurologique**, par hypoventilation dans le cadre d'un déficit neuromusculaire ou d'un syndrome d'Ondine.

Seuls les enfants du premier groupe ne nécessitent généralement pas de ventilation assistée sur la canule de trachéotomie.

L'intérêt de la trachéotomie par rapport à la sonde naso-trachéale

Elle permet une plus grande liberté de mouvement et de mobilisation. Le dégagement du visage et la possibilité de nourrir l'enfant par la bouche humanisent le projet de vie et contribuent au renforcement du lien mère-enfant.

Néanmoins, elle nécessite une intervention chirurgicale et peut être considérée comme une mutilation. Cette prise en charge nécessite une participation et une éducation intensive des familles avant le retour au domicile. Une difficulté majeure réside dans l'extrême rareté de « structures-relais » pour les nourrissons et les enfants ventilés sur leur canule.

La réalisation

Elle est faite au bloc opératoire, souvent par un chirurgien ORL à orientation pédiatrique.

La trachéotomie percutanée n'est pas réalisée dans cette classe d'âge.

Pour les enfants du groupe « insuffisances respiratoires prolongées », il n'existe pas de consensus quant au moment optimal pour envisager le relai de la ventilation sur tube naso- ou oro-trachéal.

Les risques et les complications sont présentés dans le tableau 46.1.

Tableau 46.1 Risques et complications.

Complications	Prévention et conduite à tenir
INFECTION À partir de l'orifice ou par défaut de protection du rhino- et de l'oro-pharynx	– Les soins de trachéotomie doivent être réalisés de manière « propre » à « stérile », en particulier en période néonatale. – L'orifice doit être conservé propre et sec, il nécessite l'application au moins quotidienne d'un antiseptique. – La sonde de trachéotomie est changée de manière hebdomadaire. – Il faut utiliser systématiquement un « nez artificiel » échangeur d'humidité chez l'enfant non ventilé.
ENCOMBREMENT	– Prévenu par des aspirations répétées, sans dépasser l'extrémité de la canule. – Rechercher une infection respiratoire si le rythme des aspirations augmente ou que la couleur des sécrétions se modifie.
OBSTRUCTION Par assèchement des sécrétions	– **DECANULER l'ENFANT** en cas d'obstruction complète. – **TOUJOURS** avoir à proximité immédiate du patient une canule de même calibre ainsi qu'une de calibre inférieur. – Si l'enfant est ventilé, s'assurer de la présence d'un réchauffeur humidificateur fonctionnel délivrant une hygrométrie de l'ordre de 100 % d'humidité relative. – Si l'enfant n'est pas ventilé, utiliser systématiquement un « nez artificiel » échangeur d'humidité, éventuellement associé à un humidificateur dans la pièce (aérosol).
DÉCANULATION accidentelle	– Le risque majeur est présent dans les 48–72 heures postopératoires, caractérisées par une trachéotomie encore « fraîche » et facilement rétractile, pouvant occasionner des difficultés de re-canulation si des fils de traction-écartement de l'orifice trachéal n'ont pas été mis en place par le chirurgien. – La prévention repose sur une sédation approfondie, voire le recours aux curares associé aux précautions d'usage (matelas anti-escarres, massage des points d'appui, collyre de protection cornéenne). – En dehors de cette période, la re-canulation n'est pas dangereuse : calmer l'enfant, l'installer sur le dos avec un billot sous les épaules, aspirer les sécrétions puis replacer la nouvelle canule. Le collier doit être serré suffisamment, tout en ayant la possibilité de passer un doigt dessous.

Pour en savoir plus

Cristea AI, Carroll AE, Davis SD, Swigonski NL, Ackerman VL. Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home. Pediatrics 2013 ; 132 : e727–34.

Desenfant A. Impact de la trachéotomie en pédiatrie sur la qualité de vie des familles [thèse]. Montpellier 2012.

Kremer B, Botos-Kremer AI, Eckel HE, Schlöndorff G. Indications, complications, and surgical techniques for pediatric tracheostomies – an update. J Pediatr Surg 2002 ; 37 : 1556–62.

Chapitre 47

Monitorage des échanges gazeux

P.-H. Jarreau, C. Lopez

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La surveillance des gaz du sang (GDS) chez le nouveau-né répond à plusieurs objectifs, notamment :

- l'appréciation de la gravité d'une détresse respiratoire ;
- l'adaptation des thérapeutiques et en particulier de la ventilation ;
- l'évaluation de l'équilibre acido-basique.

Elle impose d'utiliser des techniques permettant de limiter :

- les prélèvements sanguins, responsables de spoliation sanguine ;
- les gestes douloureux ;
- les alarmes sonores de surveillance.

Elle doit tenir compte de la clinique et des modes ventilatoires utilisés. Il n'est pas indispensable de multiplier les gaz du sang chez tous les enfants.

Les prélèvements sanglants

Les principes généraux

Les prélèvements sanglants doivent être limités au strict nécessaire, afin d'éviter la spoliation sanguine et de réduire les gestes douloureux. L'utilisation de la crème *Emla* peut être utile, tout en connaissant sa probable inefficacité sur les prélèvements au talon.

Les gaz du sang artériels

Les gaz du sang et le pH prélevés en artériel constituent la valeur de référence. Ils sont mesurés directement par les appareils de mesure des GDS, qui de plus calculent le taux de bicarbonates et l'excès de base. Notons que la saturation artérielle en oxygène de l'hémoglobine (SaO_2), elle aussi calculée, peut être faussée par la présence d'hémoglobine fœtale.

Le prélèvement peut être réalisé au moyen d'un cathéter, ce qui a le grand intérêt de ne pas déstabiliser l'enfant par une ponction. Le cathéter artériel ombilical est le moyen le plus simple. Sa mise en place est aisée, mais il expose à des risques rares mais graves qui doivent imposer son retrait dès qu'il n'est plus strictement indispensable. Les cathéters artériels périphériques, le plus souvent radiaux, sont plus rarement utilisés dans cette population. Ils sont plus difficiles à poser, et leur entretien par une perfusion continue de sérum physiologique hépariné entraîne, chez le nouveau-né de faible poids, des apports obligatoires d'eau et de sel importants.

En l'absence de cathéter, les GDS peuvent être obtenus par ponction artérielle périphérique. L'artère fémorale ne doit a priori pas être utilisée, et il faut éviter l'artère humérale. Ce type de prélèvement perturbe toujours l'enfant et fausse la valeur des GDS.

Les gaz du sang capillaires artérialisés

Le lieu du prélèvement (talon le plus souvent) est réchauffé par l'application de pommades adéquates. La technique n'est pas dénuée de risques, notamment infectieux, et elle est douloureuse. Le problème est la faible fiabilité du résultat, liée soit aux perturbations des GDS induites par l'agitation de l'enfant, soit à un chauffage insuffisant du lieu de prélèvement, soit à un état cutané médiocre (prélèvements multiples) qui empêche une artérialisation correcte. La PO_2 capillaire n'est pas interprétable. Pour la PCO_2, dans de bonnes conditions de prélèvement, c'est une approche grossière mais satisfaisante des valeurs artérielles. La PCO_2 capillaire est surtout un bon moyen de surveillance du patient au long cours qui permet plus d'apprécier la variation de la PCO_2 d'un prélèvement à l'autre que d'évaluer précisément la valeur absolue de la $PaCO_2$.

Les gaz du sang veineux

En l'absence de cathéter artériel, c'est un cathéter veineux ombilical qui servira de moyen de prélèvement. Les résultats des GDS seront interprétés en fonction de l'origine veineuse du prélèvement : PO_2 basse difficilement interprétable ; PCO_2 un peu plus élevée (de l'ordre de 5 mmHg) que sur un prélèvement artériel ; pH un peu plus bas. Les valeurs de gaz du sang prélevés sur une veine périphérique sont peu fiables.

Les valeurs cibles

L'absence de consensus rend difficile la définition de valeurs cibles, qui sont en outre souvent dépendantes d'un équilibre subtil entre les valeurs souhaitables et les moyens mis en œuvre pour y parvenir. S'acharner à atteindre des valeurs cibles préfixées de capnie devient dangereux si c'est au prix de constantes de ventilation induisant baro et volotraumatisme.

Pour la PaO_2, c'est la surveillance continue de l'oxygénation (SpO_2 essentiellement) qui permettra l'ajustement fin de la thérapeutique (voir oxymétrie de pouls ci-dessous). Pour la $PaCO_2$, il a été proposé, à l'instar de ce qui se fait chez l'adulte, de ventiler avec une stratégie d'hypercapnie dite « permissive » mais avec prudence compte tenu des risques cérébral et rétinien. Il est inutile d'essayer de normaliser la capnie. Il faut en tout cas absolument éviter l'hypocapnie.

Enfin, toutes ces valeurs devraient être clairement adaptées à l'âge post-menstruel et postnatal. Les effets d'une hypercapnie aiguë ne sont pas les mêmes que lorsque celle-ci s'est installée progressivement et se chronicise, et lorsque l'enfant est en CPAP, ce qui est le cas le plus fréquent aujourd'hui.

La surveillance non-invasive

L'oxymétrie de pouls

Le principe

L'oxymétrie de pouls (SpO_2) repose sur l'association de deux techniques : la spectrophotométrie d'absorption, qui permet de distinguer l'hémoglobine oxydée et l'hémoglobine réduite par leurs différences d'absorption de lumières émises à des longueurs d'onde précises (dans le rouge et l'infrarouge); et la photopléthysmographie pour la détection du pouls, qui permet de séparer la composante pulsatile de l'absorption de sa composante non pulsatile. La SpO_2 obtenue est la comparaison d'une valeur d'absorption avec une valeur obtenue dans des conditions normales. Il ne s'agit pas d'une valeur directement mesurée.

La fiabilité, la précision, les facteurs d'erreur

La fiabilité des oxymètres de pouls (OxP) peut varier en raison de différences entre les références ou les algorithmes utilisés. Une étude récente a montré combien ces algorithmes pouvaient être importants (Boost2).

La précision de la SpO_2 est en règle excellente lorsque la SaO_2 est supérieure à 90 %. La précision diminue pour des SaO_2 inférieures à 80 %. La fiabilité et le temps de réponse dépendent des appareils et du site de positionnement de la sonde.

Les facteurs susceptibles d'altérer le signal pulsatile

Ce signal peut être trop faible (choc, vasoconstriction, hypothermie). L'incapacité à capter un signal est généralement signalée; néanmoins de fausses valeurs peuvent être affichées, rendant souhaitable la **visualisation de la courbe de pléthysmographie** avant d'interpréter.

Le signal peut être perturbé par un bruit de fond trop important (**mouvements du patient**), générateur d'incessantes fausses alarmes. Plusieurs méthodes ont été proposées pour limiter ce problème, dont certaines sont assez efficaces (Masimo®).

Par ailleurs, si la lumière ambiante n'affecte pas la mesure, les lumières intenses (photothérapie) doivent faire protéger le capteur par un champ opaque.

Les facteurs susceptibles de modifier l'absorption

L'anémie est susceptible de modifier l'absorption, mais peu d'études lui ont été consacrées. Il semble qu'en l'absence d'hypoxémie associée, la SpO_2 soit fiable.

L'hyper-bilirubinémie a été impliquée dans une sous-estimation de la SpO_2, mais il ne semble pas que cela constitue un réel problème pour les OxP classiques.

Les facteurs susceptibles de modifier la relation PaO_2-SaO_2

Les facteurs qui affectent la courbe de dissociation de l'Hb, comme le type d'Hb (en particulier l'Hb fœtale), la température, le pH ou la $PaCO_2$ sont théoriquement susceptibles de modifier la valeur de la SpO_2. En fait, c'est la relation entre SaO_2 et PaO_2 qui est affectée : la SpO_2 donne une bonne évaluation de la SaO_2, mais celle-ci ne permet d'apprécier qu'imparfaitement la PaO_2. En cas de doute, la relation entre SpO_2 et PaO_2 doit donc être vérifiée par des gaz sanglants ou par une mesure transcutanée ($PtcO_2$).

Limites et effets secondaires

Les fausses alarmes sont principalement liées aux mouvements du patient et aux déplacements du capteur. C'est un problème important en réanimation néonatale et pédiatrique.

Une seconde limite est constituée par la mauvaise détection des épisodes d'hyperoxémie. Lorsque l'on se situe dans la partie haute et horizontale de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, une SpO_2 mesurée à 95 ± 4 % (intervalle de confiance à 95 %) correspond à une PaO_2 variant de 60 (pour une SpO_2 à 91 %) à 160 mmHg (pour une SpO_2 à 99 %). C'est la raison pour laquelle la SpO_2 n'est pas un moyen fiable pour détecter les hyperoxémies. Il semble qu'une limite supérieure d'alarme à 95 % permette de détecter 95 % des épisodes d'hyperoxémie (définie comme une $PaO_2 \geq 80$ mmHg) chez le nouveau-né.

Les effets indésirables sont rares : brûlures, nécroses distales par compression.

Les indications

La SpO_2 est indispensable chez tout nouveau-né ventilé artificiellement, sous oxygène, ou en ventilation spontanée mais instable et ce, **dès la salle de naissance**.

Malheureusement, il n'y a pas véritablement de consensus sur les valeurs souhaitables, en particulier parce que l'utilisation de cibles basses de saturation, si elle réduit notamment le risque de rétinopathie, semble induire une mortalité plus importante. Des propositions de la SFN seront bientôt disponibles.

L'utilisation de logiciels adaptés permet d'évaluer plus finement l'oxygénation en l'enregistrant sur une longue période (12 à 24 heures). Ceci est très utile tant pour la détection d'épisodes prolongés d'hypoxémie chez le prématuré faisant des apnées, que pour l'adaptation de l'oxygénothérapie chez le nouveau-né dysplasique.

Les mesures transcutanées de l'oxygénation ($PtcO_2$) et de la capnie ($PtcCO_2$)

Le principe

Les électrodes transcutanées de mesure des GDS fonctionnent sur le principe des électrodes des appareils de mesure des GDS auxquelles on a ajouté un dispositif de chauffage qui permet d'augmenter le débit sanguin capillaire et le débit de gaz transcutanés. La température optimale se situe à 44 °C mais le risque de brûlure à cette température chez le nouveau-né impose le plus souvent d'utiliser des températures plus basses, en sachant que la précision en est altérée. Les deux électrodes ($PtcO_2$ et $PtcCO_2$) sont généralement associées dans le même dispositif.

La fiabilité, la précision

La $PtcO_2$

C'est une mesure en fait peu utilisée au profit de l'oxymétrie de pouls. La PO_2 mesurée est dépendante de nombreux facteurs, tous affectés par le chauffage de la peau : shunt capillaire, consommation cutanée d'oxygène, modifications de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, diffusion depuis le lit capillaire vers la surface. Théoriquement, dans des conditions locales de haut débit sanguin, une estimation acceptable de la PaO_2 peut être obtenue par la $PtcO_2$, quelle que soit la demande métabolique cutanée.

La $PtcCO_2$

Une calibration est nécessaire avant chaque utilisation et à chaque changement de site de l'électrode. La $PtcCO_2$ surestimant toujours la $PaCO_2$ en raison de l'activité métabolique cutanée et des effets du chauffage sur la diffusion du CO_2, des facteurs de correction sont automatiquement introduits en fonction de la température de l'électrode. Il est possible de calibrer le système en fixant la $PtcCO_2$ sur la valeur de la $PaCO_2$ du patient. Le temps de réponse de la $PtcCO_2$ à une modification de la $PaCO_2$ est de l'ordre de 60 à 90 secondes.

Les facteurs d'erreur, les limites, les effets secondaires

La $PtcO_2$

La $PtcO_2$ ne reflète qu'imparfaitement la PaO_2, qu'elle sous-estime souvent, en particulier dans les hautes valeurs. La $PtcO_2$ n'est pas fiable dans les situations où la perfusion périphérique est compromise ou ne permet pas le développement d'une hyperperfusion locale : choc, hypothermie profonde, acidose importante.

La $PtcCO_2$

Malgré les corrections de calibration qui peuvent être apportées (notamment pour la température de l'électrode), la $PtcCO_2$ surévalue systématiquement la $PaCO_2$. Elle doit donc, pour un patient donné, être régulièrement corrélée à la PCO_2 obtenue sur des prélèvements sanglants.

Les effets secondaires

Le risque principal est la brûlure cutanée, particulièrement important chez les enfants de très faible âge gestationnel. Ces brûlures sont la cause de séquelles dermatologiques à long terme. L'utilisation de la « plus faible température efficace », inférieure à 44 °C, et le changement fréquent du site de positionnement de l'électrode (toutes les deux à quatre heures), permettent de limiter ce risque.

Les indications

La $PtcO_2$ est plus fiable que la SpO_2 pour détecter les épisodes d'hyperoxémie dans les premiers jours de vie mais est de fait peu utilisée aujourd'hui.

Au prix de prélèvements intermittents visant à vérifier la corrélation avec les gaz sanglants, la $PtcCO_2$ permet une surveillance satisfaisante de la capnie. Elle est plus fiable que la mesure du CO_2 expiré et permet une meilleure prise en charge, qui pourrait améliorer le pronostic respiratoire à court terme, y compris pendant le transport. Il ne nous semble pas souhaitable de donner une valeur cible pour la $PtcCO_2$: soit elle est bien corrélée à la $PaCO_2$ et ce sont les valeurs cibles de celle-ci qui sont à viser, soit elle aura surtout de l'intérêt en surveillance (élévation brutale imposant des gestes thérapeutiques).

Le CO_2 expiré

Cette méthode est actuellement encore difficile à utiliser chez le nouveau-né, en particulier prématuré, car peu fiable. Les raisons en sont multiples, notamment la fréquence respiratoire, la difficulté à obtenir un plateau de CO_2 expiré, les fuites autour de la sonde d'intubation. Par ailleurs, le capteur est susceptible d'augmenter l'espace mort.

Des progrès techniques ne cessent d'être faits dans ce domaine, et il est probable que cette technique puisse devenir un standard de la surveillance dans les années à venir, en particulier chez les nouveau-nés les plus gros ou proches du terme. La littérature médicale nous permettra d'en apprécier la fiabilité.

Enfin, cette technique est très utile, dans la vérification d'une intubation endotrachéale et devrait être disponible en salle de naissance ou sur le chariot d'urgence avec le matériel d'intubation.

Pour en savoir plus

Bohnhorst B, Peter CS, Poets CF. Pulse oximeters' reliability in detecting hypoxemia and bradycardia: comparison between a conventional and two new generation oximeters. Crit Care Med 2000 ; 28 : 1565–8.

Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted Ventilation of the neonate (5th ed). Missouri (Saint-Louis) : Saunders ; 2011.

Hawkes GA, Kelleher J, Ryan CA, Dempsey EM. A review of carbon dioxide monitoring in preterm newborns in the delivery room. Resuscitation 2014 ; 85 : 1315–9.

Chapitre 48

État de choc : mécanismes et prise en charge

L. Storme, G. Cambonie, X. Durrmeyer, J.-C. Rozé

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

La fonction essentielle du système cardiovasculaire est d'assurer l'oxygénation et la décarboxylation des tissus. Cette fonction est assurée à la fois par un débit sanguin et une pression de perfusion tissulaire. L'état de choc résulte d'une défaillance du système cardiovasculaire (hypotension et/ou bas débit) et est responsable d'un défaut d'oxygénation tissulaire.

Les quatres mécanismes de l'état de choc

On distingue quatre types de choc selon le mécanisme prédominant responsable de la défaillance cardiocirculatoire :

- **le choc hypovolémique** (volume circulant insuffisant);
- **le choc vasoplégique** (chute des pressions de perfusion par diminution des résistances vasculaires systémiques);
- **le choc cardiogénique** (bas débit sanguin d'origine cardiaque);
- **le choc obstructif** (obstruction mécanique du lit vasculaire, par exemple l'hypertension artérielle pulmonaire).

Le préalable à la prise en charge d'un état de choc est d'en déterminer les causes et le mécanisme.

Les causes de l'état de choc

Les **principales causes d'état de choc hypovolémique** sont les suivantes :

- les hémorragies : fœto-maternelle, sous-galéale du scalp, cordon ombilical;
- la déshydratation et troisième secteur : occlusion intestinale, entérocolite ulcéro-nécrosante;
- le sepsis.

Les états de choc obstructifs surviennent essentiellement en cas d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP). L'HTAPP est une complication de l'hypoplasie pulmonaire (hernie diaphragmatique, rupture prématurée des membranes, épanchement pleural anténatal), de l'inhalation méconiale sévère ou de l'infection materno-fœtale.

Les causes d'état de choc cardiogénique sont :

- l'anoxie périnatale :
- les cardiopathies congénitales : coarctation de l'aorte, interruption de l'arche aortique, hypoplasie du cœur gauche;
- les troubles du rythme cardiaque.

Les causes d'état de choc vasoplégique sont :

- l'insuffisance surrénale fonctionnelle de l'enfant grand prématuré;
- le sepsis.

L'état de **choc septique** est la conséquence de l'action des toxines bactériennes et des médiateurs de l'inflammation en réponse à l'infection sur le système cardiovasculaire. Ces phénomènes induisent à la fois une augmentation de la consommation en O_2 et une défaillance du système cardiovasculaire. Au cours du choc septique, l'état de choc peut résulter d'une hypovolémie, d'une vasoplégie, d'une hypertension pulmonaire (choc obstructif), et plus rarement d'une incompétence myocardique. La ou les composantes élémentaires de l'état de choc évoluent dans le temps. Néanmoins, il existe deux caractéristiques particulières au choc septique chez le nouveau-né :

- l'incompétence myocardique est rare;
- une hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) complique souvent le choc septique, ce qui ajoute une composante obstructive au choc septique.

Les particularités cliniques de l'état de choc

Les signes d'appels classiques de l'état de choc du nouveau-né sont :

- la tachycardie > 170/min;
- le temps de recoloration cutané > 3 s;
- un teint gris, des marbrures;
- l'hypotension artérielle systémique (pression artérielle moyenne < âge gestationnel mmHg en première approximation);
- l'oligurie < 1 ml/kg par heure;
- une hypotonie, des apnées;
- une acidose métabolique, une hyperlactatémie;

Attention, ces signes sont inconstants en période néonatale :

- la pression artérielle peut être normale notamment chez le nouveau-né à terme;
- la coloration grise peut manquer notamment chez l'enfant prématuré (coloration rouge au cours du choc vasoplégique);
- le prématuré peut ne pas être tachycarde alors qu'il présente un état de choc!…

D'autres symptômes orienteront vers la ou les caractéristiques élémentaires prédominantes de l'état de choc :

- une hépatomégalie, une turgescence des jugulaires, une cardiomégalie vers une composante cardiogénique;

- une petite silhouette cardiaque vers une composante hypovolémique ;
- des téguments rouges vers une composante vasoplégique.

La prise en charge

Le traitement de l'état de choc nécessite d'en traiter la cause (antibiothérapie d'un sepsis, arrêter une hémorragie, anti-arythmique…) et de mettre en place un traitement symptomatique adapté. Le traitement symptomatique requiert de préciser le mécanisme prédominant responsable de la défaillance cardiocirculatoire.

La détermination de la composante principale du choc s'appuie sur l'examen clinique, la radiographie de thorax, et l'échocardiographie. Les éléments cliniques à rechercher sont les suivants : couleur, hépatomégalie, valeur de la pression artérielle moyenne, valeur de la différentielle systolo-diastolique de pression artérielle (figure 48.1).

Évaluation clinique

	Hypo-volémie	Obstructif	Vaso-plégique	Cardio-génique
Couleur	**Pâleur**	**Bleu/Gris**	**Rouge**	**Gris**
Hépatomégalie	0	+++	+	+++
Pression Art	⊥ ou ⇩	⇩	⇩⇩	⊥ ou ⇩
Syst - Diast	⇩	⇩	⇧⇧	⇩⇩

+ Hypoxémie instable
+ Gradient Pré-/ Post-ductal SpO_2

Figure 48.1

Apport de l'examen clinique dans la détermination du mécanisme physiopathologique de l'état de choc.

La radiographie de thorax vise essentiellement à évaluer l'index cardio-thoracique et à estimer le degré de vascularisation pulmonaire (figure 48.2).

L'échocardiographie vise à évaluer la volémie, le degré de perfusion pulmonaire et systémique, l'orientation des shunts, et la contractilité cardiaque. Néanmoins, son interprétation doit prendre en compte les caractéristiques des situations particulières. Par exemple, la mesure du volume télédiastolique du VG n'est habituellement pas un bon marqueur de la volémie chez les enfants porteurs d'une hernie diaphragmatique congénitale du fait de l'hypodéveloppement du VG associé à la HDC. C'est souvent l'évolution des marqueurs échocardiographiques qui permet d'orienter les traitements (figure 48.3).

Lorsque le mécanisme a été identifié, le traitement symptomatique va consister à corriger la composante principale du choc (figure 48.4).

- **En cas d'hypovolémie** : remplissage vasculaire. C'est habituellement le sérum physiologique (10 à 20 ml/kg en 10 à 30 min) qui est utilisé en première intention. D'autres solutés peuvent aussi être perfusés à adapter en fonction du contexte clinique comme le plasma frais congelé, le culot globulaire ou la sérum albumine.
- **En cas de vasoplégie** : traitement vasoconstricteur. Le remplissage vasculaire ne représente pas le traitement physiopathologique et n'est donc pas indiqué, mais il peut améliorer transitoirement l'état circulatoire. Les deux médicaments les plus utilisés en période néonatale sont la dopamine et la noradrénaline (chapitre 49). La dopamine augmente la pression artérielle. Elle élève les pressions et les résistances vasculaires pulmonaires, ainsi que le rapport pression pulmonaire/pression systémique. Ce médicament a de ce fait un intérêt particulier au cours de l'hypotension artérielle liée à un shunt gauche-droit important par le canal artériel. La noradrénaline augmente la pression artérielle systémique. Elle améliore aussi la perfusion pulmonaire par

Évaluation radiologique (Index cardio-thoracique)

	Hypovolémie	Obstructif	Vasoplégique	Cardiogénique
ICT	**<0.45**	**variable**	**variable**	**>0.55**

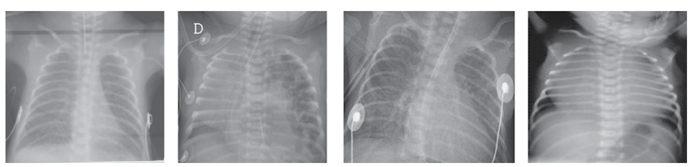


Figure 48.2

Apport de la radiographie de thorax dans la détermination du mécanisme physiopathologique de l'état de choc.

Critères échocardiographiques

	Hypovolémie	Obstructif	Vasoplégie	Cardiogénique
VTD VG	⇩	⇩	⊥ or ⇩	⇧
FR VG	⊥ ou ⇩ **!**	⊥ ou ⇩	⇧	⇩⇩⇩
Ø VCI	⇩	⇧	variable	⇧
Vmoy Ao	<0,25 m.s	<0,25 m.s	>0,35 m.s	<0,25 m.s
Vmoy APG	<0,25 m.s	<0,25 m.s	>0,35 m.s	<0,25 m.s
Shunt CA	G-Dt	Dt-G ou Bidi	G-Dt	variable

VTD VG, volume télédiastolique du VG; FR VG, fraction de raccourcissement du VG; Ø VCI, diamètre de la veine cave inférieure; Vmoy Ao, vélocité moyenne dans l'aorte; Vmoy APG, vélocité moyenne dans l'artère pulmonaire gauche

Figure 48.3

Apport de l'échocardiographie dans la détermination du mécanisme physiopathologique de l'état de choc.

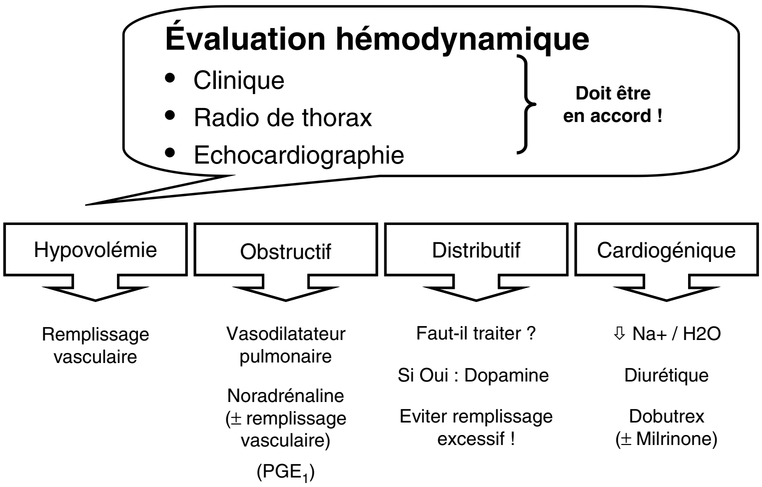


Figure 48.4

Traitements en fonction de la composante de l'état de choc.

libération de NO et par activation des récepteurs α_2 adrénergiques endothéliaux.

- **En cas de choc obstructif** : traitement vasodilatateur pulmonaire et vasoconstricteur systémique. Les enfants en état de choc obstructif présentent une hypoxémie réfractaire associée des signes de choc. Le choc complique une hypertension artérielle pulmonaire lorsque celle-ci devient supra-systémique. Dans ce cas, les pressions transmurales du ventricule droit deviennent supérieures aux pressions de perfusion coronaire, entraînant une ischémie du ventricule droit. Cette complication survient lorsque les résistances vasculaires pulmonaires s'élèvent et lorsque le canal artériel est soit fermé, soit restrictif. Lorsque le canal artériel est largement ouvert, les pressions pulmonaires et les pressions aortiques sont identiques : de ce fait l'HTAP n'est jamais supra-systémique. L'enfant peut être hypoxémique et porteur d'un gradient pré- post-ductal de SpO_2, mais sans état de choc (figure 48.5).

Le traitement vasodilatateur pulmonaire consiste en première intention en l'inhalation de NO. Si le canal artériel est largement perméable, l'augmentation de la pression systémique conduit à une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, c'est-à-dire à de la force qui contribue au débit pulmonaire. L'élévation du débit pulmonaire participe à améliorer la précharge du ventricule gauche et à l'hémodynamique systémique. Dans ce contexte, la noradrénaline est le médicament à utiliser. Elle augmente le débit aortique chez les enfants nouveau-nés porteurs d'une HTAPP. Cet effet repose essentiellement sur une augmentation du débit pulmonaire, et donc du retour veineux pulmonaire. Lorsque le canal artériel est fermé ou restrictif, sa réouverture par de la Prostine® réduit les pressions pulmonaires et

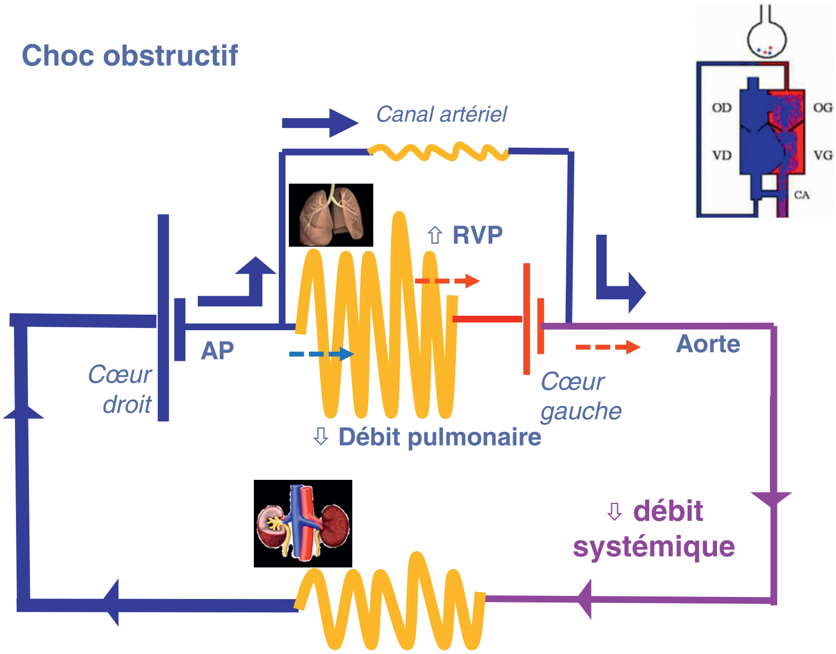


Figure 48.5
Mécanisme de l'état de choc obstructif.
RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; AP : artère pulmonaire ; CA : canal artériel ; OG et OD : oreillettes gauche et droite ; VG et VD : ventricules gauche et droit.

améliore la perfusion systémique car le shunt droit-gauche contribue à la perfusion de l'aorte descendante.

- **En cas de choc cardiogénique** : le remplissage vasculaire est habituellement délétère car il aggrave la surcharge diastolique du ventricule gauche. Au contraire, le traitement doit associer restriction hydrosodée et diurétique. La dobutamine et la milrinone sont des médicaments inotropes positifs et vasodilatateurs (chapitre 49). Ils améliorent la contractilité cardiaque et la perfusion systémique.

Pour en savoir plus

Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborght M, Storme L. Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus : effects of dopamine. J Pediatr 2008 ; 153 : 790–4.

Jaillard S, Houfflin-Debarge V, Riou Y, et al. Effects of catecholamines on the pulmonary circulation in the ovine fetus. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol 2001 ; 281 : R607–14.

Liet J, Boscher C, Gras-Leguen C, Gournay V, Debillon T, Rozé J. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 2002 ; 140 : 373–5.

Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefèvre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. Arch Dis Child 1993 ; 69 : 59–63.

Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 2008 ; 153 : 345–9.

Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 2008 ; 153 : 345–9.

Chapitre 49

Particularités des troubles hémodynamiques chez le grand prématuré

G. Cambonie, J.-C. Rozé, X. Durrmeyer, L. Storme

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'hémodynamique et ses « troubles »

Les troubles hémodynamiques peuvent se définir comme un défaut d'oxygénation tissulaire qui résulte principalement d'une défaillance du système cardiovasculaire. La baisse de la délivrance en oxygène (DO_2) peut être initialement compensée par une augmentation de l'extraction tissulaire d'oxygène. L'apparition d'un métabolisme anaérobie, avec production de lactate, marque la limite du processus adaptatif et signe une défaillance grave, associée à un risque marqué de mort cellulaire.

La vulnérabilité cardiocirculatoire du grand prématuré

Avant la naissance, la vasoconstriction intense des artérioles pulmonaires, induite par l'hypoxie et des médiateurs humoraux, limitent le flux sanguin pulmonaire entre 10 % et 20 % du débit cardiaque combiné du début à la fin de la gestation. Le myocarde fœtal fait l'objet d'une maturation au niveau cellulaire, cytoplasmique et moléculaire qui modifie progressivement la performance cardiaque.

La naissance soumet le ventricule gauche à des contraintes immédiates, relatives à la mise en place de la circulation pulmonaire et à la brusque élévation des résistances vasculaires systémiques.

Une naissance prématurée se traduit par une vulnérabilité cardiocirculatoire sous-tendue par :

- un lit vasculaire pulmonaire à surface réduite et très réactif aux stimuli environnementaux, sources potentielles d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ;
- un myocarde à compliance et contractilité limitées, qui réagit principalement aux modifications aiguës de pré-charge et de post-charge par une modification de la fréquence cardiaque ;
- des circulations régionales aux capacités d'autorégulation modestes : la circulation cérébrale apparaît à cet égard particulièrement vulnérable, tout bas débit pouvant se traduire par un accident ischémo-hémorragique intraventriculaire voire intra-parenchymateux.

L'hypotension artérielle

Elle représente l'expression la plus commune ou la plus facilement repérable d'un trouble hémodynamique chez le grand prématuré.

Définition

De nombreuses définitions ont été proposées, les plus souvent utilisées en pratique sont :

- une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à une valeur seuil, 30 mmHg le plus souvent, théoriquement associée à la survenue de lésions à l'échographie cérébrale ;
- une PAM inférieure à l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhées ;
- une PAM inférieure au dixième percentile pour le poids de naissance et l'âge post-natal, à partir de références publiées.

En utilisant la même définition, la prévalence de l'hypotension reste très variable selon les unités de néonatologie, tout comme l'exposition aux traitements anti-hypotenseurs.

Les causes

L'altération, unique ou combinée, des trois déterminants de la performance cardiaque doit être systématiquement envisagée. Dans les 72 heures suivant la naissance, les causes principales sont :

- les **altérations de la pré-charge** d'origine périnatale, potentiellement génératrices d'hypovolémies absolues, observées dans les saignements aigus placentaires, les transfusions fœto-maternelles, fœto-placentaires et fœto-fœtales ;
- les **altérations de la contractilité**, conséquences d'une asphyxie périnatale ou d'une immaturité myocardique ;
- les **altérations de la post-charge**, par vasoplégie (septique ou fonctionnelle) ou phénomène de vol diastolique par un canal artériel.

La prématurité extrême illustre la combinaison de plusieurs déterminants : restriction de pré-charge par la ventilation artificielle, réserves contractiles limitées, modification du tonus vasculaire par des anti-hypertenseurs maternels, le recours à des drogues sédatives, l'immaturité surrénalienne.

Les conséquences

Le risque principal est représenté par l'altération de la perfusion et du métabolisme énergétique tissulaire, source d'hémorragies cérébrales, d'insuffisance rénale ou hépatique, d'entérocolite ulcéro-nécrosante.

Cependant, la mesure de la pression artérielle ne donne pas toujours un reflet approprié de la perfusion tissulaire, qui dépend aussi du niveau des résistances vasculaires. Ainsi, il n'existe pas de standards de pression artérielle, c'est-à-dire de valeurs normatives associées au devenir à court terme favorable et/ou un développement neurologique normal à moyen ou long terme.

Combiner la mesure de la pression artérielle à l'évaluation de la perfusion périphérique et/ou la mesure du flux sanguin systémique pourrait permettre une meilleure individualisation des situations à risque.

L'orientation diagnostique

L'anamnèse

Le contexte de naissance peut être marqué par un risque infectieux prénatal, une hémorragie, une altération du rythme cardiaque fœtal, un diagnostic prénatal de cardiopathie.

La clinique

La pâleur extrême, combinée à un collapsus avec pouls très rapide et faible et un temps de recoloration supérieur à cinq secondes, orientent vers une **hypovolémie vraie.**

Une hépatomégalie, une asymétrie de pression artérielle, un souffle, un index de perfusion périphérique à l'oxymétrie de pouls $< 0,5$ sont en faveur d'une **défaillance myocardique** ou d'un **obstacle sur la voie gauche.**

Une hypotension associée à une coloration, une diurèse et un équilibre acido-basique satisfaisants traduisent le plus souvent une **vasoplégie idiopathique.**

La radiologie

Un index cardio-thoracique $> 0,6$ fait évoquer une cardiopathie, un shunt, un épanchement péricardique.

L'échocardiographie

Cet examen permet l'analyse des déterminants de la performance myocardique :

- la pré-charge est estimée par la dimension des vaisseaux ou des cavités, notamment le diamètre télédiastolique du ventricule gauche ;
- la contractilité est le plus souvent appréciée par des indices d'éjection conventionnels : fraction de raccourcissement ou fraction d'éjection ;
- la post-charge peut être évaluée par la tension pariétale du ventricule gauche en fin de systole ou Wall Stress. Cette mesure n'est pas réalisée en pratique courante.

La performance myocardique se traduit par des flux ou des débits, mesurés à l'entrée du cœur dans la veine cave supérieure, à la sortie du ventricule droit et du ventricule gauche. Des valeurs de référence permettent de juger si le débit est abaissé, normal ou élevé.

Dans un contexte d'hypotension, l'échocardiographie recherchera aussi des marqueurs d'hypertension artérielle pulmonaire et la persistance d'un canal artériel.

L'intégration des éléments cliniques et para-cliniques est nécessaire pour attribuer une signification à l'hypotension, à la base d'une décision thérapeutique éventuelle.

La prise en charge

Les traitements préventifs

La **corticothérapie prénatale** réduit le risque de persistance du canal artériel et de recours aux traitements inotropes. Le **clampage différé du cordon** augmente le flux sanguin systémique post-natal immédiat et réduit les besoins transfusionnels en culot globulaire. **Le mode de ventilation et le réglage du respirateur** doivent être régulièrement ajustés à l'évolution de la détresse respiratoire, pour minimiser l'effet de la ventilation mécanique sur le retour veineux.

La douleur et l'inconfort doivent être évalués régulièrement, à l'aide d'échelles, pour éviter les excès de sédation-analgésie, délétères sur l'hémodynamique.

Le traitement symptomatique

Les modalités

Les solutés de remplissage

Les produits disponibles sont les cristalloïdes et les dérivés du sang (albumine, plasma frais et culot globulaire). En l'absence d'anomalie biologique marquée, la préférence va au sérum physiologique 0,9 % pour un effet sur la PAM comparable à celui des colloïdes, un moindre risque d'œdème interstitiel, une sécurité supérieure.

Les drogues vaso-actives

La **dopamine** est plus efficace que la dobutamine ou les colloïdes pour augmenter la pression artérielle. Cet effet semble en partie sous-tendu par une vasoconstriction, associée à une chute du débit cardiaque gauche et du flux mésentérique.

La **dobutamine** a des effets myocardiques qui se traduisent par une augmentation du débit ventriculaire gauche ou du flux cave supérieur. En revanche, son effet sur l'hypotension est moins constant.

L'**adrénaline** a été moins étudiée que les deux molécules précédentes. Son effet sur la pression artérielle et la perfusion cérébrale paraît comparable à celui de la dopamine.

L'expérience chez le prématuré est limitée quant à l'utilisation du **levosimendan** ou de la **milrinone**, hors contexte spécifique au postopératoire cardiaque ou canalaire.

Le rationnel d'utilisation de l'**hydrocortisone** repose sur l'observation de taux abaissés de cortisol chez des prématurés qui nécessitent un support hémodynamique. L'hydrocortisone a une efficacité comparable à la dopamine chez l'enfant prématuré hypotendu et le recours à cette molécule peut s'envisager en cas d'hypotension artérielle réfractaire au traitement par catécholamines.

Les indications

En salle de naissance

Le risque d'anémie aiguë doit être repéré sur un accouchement particulièrement hémorragique, la disparition des mouvements actifs du fœtus, un rythme cardiaque fœtal sinusoïdal. L'état de choc, caricatural, incite au remplissage vasculaire urgent relayé par l'administration de culot globulaire O^- : 10 cc/kg sur dix minutes puis un volume équivalent sur 50 minutes.

En néonatologie

Une expansion volémique de 10 ml/kg est souvent pratiquée en première intention, considérant la difficulté à porter formellement le diagnostic d'hypovolémie.

Le raisonnement est ensuite guidé par les données fournies par la clinique, le monitoring et l'échocardiographie. Un traitement vasopresseur est privilégié en présence d'un débit cardiaque normal à élevé, alors que des inotropes sont retenus devant un bas débit cardiaque. Les glucocorticoïdes sont administrés en dernière intention, dans l'hypothèse d'une insuffisance surrénalienne fonctionnelle et/ou d'une désensibilisation des récepteurs adrénergiques.

Le traitement étiologique

Des traitements spécifiques s'imposent en présence d'une infection materno-fœtale, d'une hypertension artérielle pulmonaire, d'un canal artériel hémodynamiquement significatif, d'une entérocolite ulcéro-nécrosante, situations qui ont souvent un retentissement hémodynamique notable.

Conclusion

La présence d'une hypotension ou d'un bas débit ou flux systémique est associée chez le grand prématuré à des index de mortalité et de morbidité élevés, sans que l'on sache si ce pronostic défavorable est lié aux causes ou aux conséquences de l'hypotension. Aucune stratégie thérapeutique, préventive ou curative, n'a d'effet démontré sur le devenir immédiat ou à distance, soulignant l'importance de sélectionner pour chaque enfant l'intervention cardiovasculaire appropriée en fonction des données physiologiques recueillies en temps réel.

Pour en savoir plus

Batton B, Li L, Newman NS, Das A, et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. Pediatrics 2013 ; 131 : e1865–73.

Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2009 ; 94 : F241–4.

Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000 ; 82 : F188–94.

Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. J Pediatr 1996 ; 129 : 506–12.

Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a « stress dose » of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. Pediatrics 2006 ; 117 : 367–75.

Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. J Pediatr 2002 ; 140 : 183–91.

Sehgal A. Haemodynamically unstable preterm infant : an unresolved management conundrum. Eur J Pediatr 2011 ; 170 : 1237–45.

So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1997 ; 76 : F43–6.

Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 3. CD001242.

Chapitre 50

Utilisation de l'échocardiographie dans l'évaluation non invasive de l'hémodynamique

T. Rakza

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

L'évaluation hémodynamique non invasive du nouveau-né à terme ou prématuré en détresse respiratoire et/ou hémodynamique nécessite une formation appropriée et adaptée tenant compte des spécificités de la période néonatale (adaptation à la vie extra-utérine). Cette évaluation non invasive s'appuie essentiellement sur la pratique de l'échocardiographie. Elle doit être considérée comme un examen complémentaire à l'évaluation et au raisonnement cliniques. Cet examen est pratiqué généralement par les médecins néonatalogues formés à cette pratique mais doit se faire en étroite collaboration avec les cardiopédiatres dès lors qu'une cardiopathie congénitale est suspectée ou n'a pas pu être éliminée.

Les indications de l'évaluation hémodynamique non invasive

L'évaluation hémodynamique non invasive en réanimation néonatale a pour objectif d'identifier les mécanismes d'une détresse respiratoire et circulatoire et de contrôler l'efficacité des thérapeutiques. Pour être pertinente, cette évaluation doit répondre aux critères suivants : fiabilité, reproductibilité, innocuité, possibilité de réaliser l'examen dans l'incubateur ou sur une table de réanimation, permettant une surveillance continue et peu onéreuse.

Cette évaluation est fondée essentiellement sur :

- le monitorage de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle non invasive ;
- l'échocardiographie qui nécessite une connaissance parfaite de l'anatomie normale des structures cardiaques ainsi que le sens des flux intra-et extracardiaques, répond parfaitement aux exigences d'un outil fiable d'évaluation et de monitoring. Elle permet d'étudier grâce à un appareil doté de sondes dont les fréquences varient entre 5 et 15 MHz :
  - la perfusion pulmonaire et systémique ;
  - les fonctions myocardiques y compris la fonction diastolique ;
  - les flux dans les différents organes ;
  - les effets des thérapeutiques sur l'hémodynamique (ventilation, surfactant, médicaments à visée cardiovasculaire).

Les principales coupes

1. Coupe quatre cavités. On reconnaît sur cette coupe (figure 50.1) les ventricules droit et gauche, et les valves auriculo-ventriculaires.

2. Coupe apicale cinq cavités. On reconnaît dans cette coupe les ventricules droit et gauche, les valves auriculo-ventriculaires ainsi que la chambre de chasse du ventricule gauche (figure 50.2).

3. Coupe para-sternale grand axe. On reconnaît sur cette coupe le ventricule gauche, l'oreillette gauche ainsi que l'anneau aortique (figure 50.3).

4. Coupe para-sternale petit axe. On reconnaît sur cette coupe l'aorte dans son petit axe et l'artère pulmonaire dans

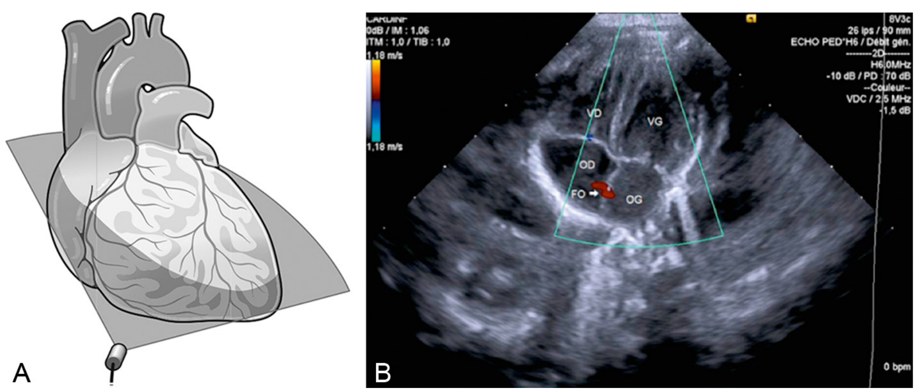


Figure 50.1

Coupe quatre cavités.
VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; OD : oreillette droite ; FO : foramen ovale.

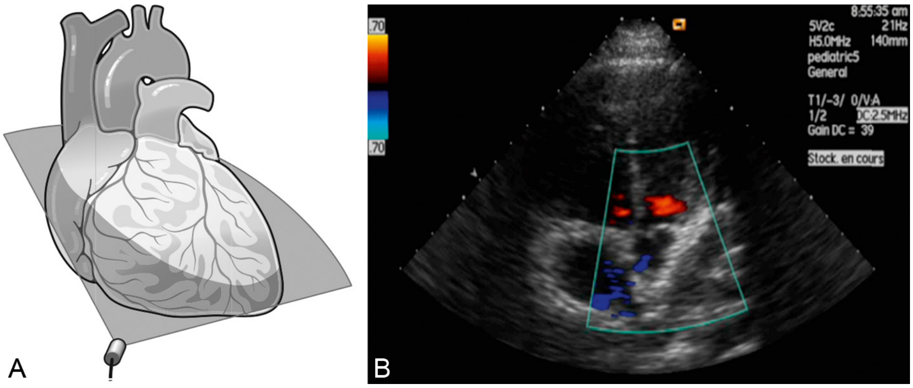


Figure 50.2

Coupe apicale cinq cavités.

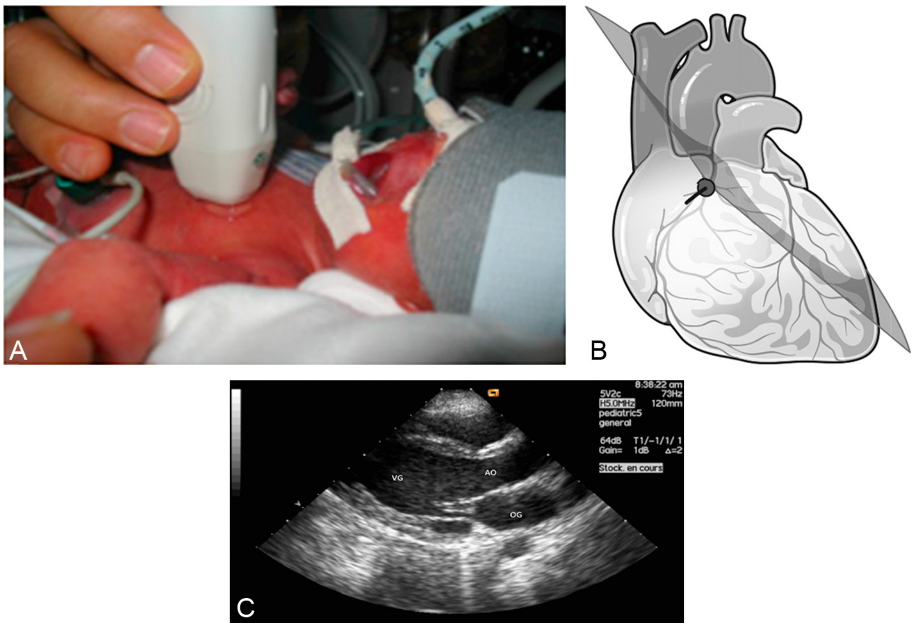


Figure 50.3

Coupe para-sternale grand axe.
Ao : aorte ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche.

son grand axe ainsi que le canal artériel lorsqu'il est persistant (figure 50.4).

5. Coupe supra-sternale. On reconnaît sur cette coupe la crosse aortique et le départ des vaisseaux du cou (figure 50.5).

6. Coupe sous-costale. On reconnaît sur cette coupe les deux oreillettes, le septum inter auriculaire ainsi que le foramen ovale lorsqu'il est perméable (figure 50.6).

L'évaluation hémodynamique du nouveau-né

Chez le nouveau-né, plusieurs situations nécessitent une évaluation hémodynamique rigoureuse afin de préciser le diagnostic, et par conséquent de bien ajuster la prise en charge thérapeutique :

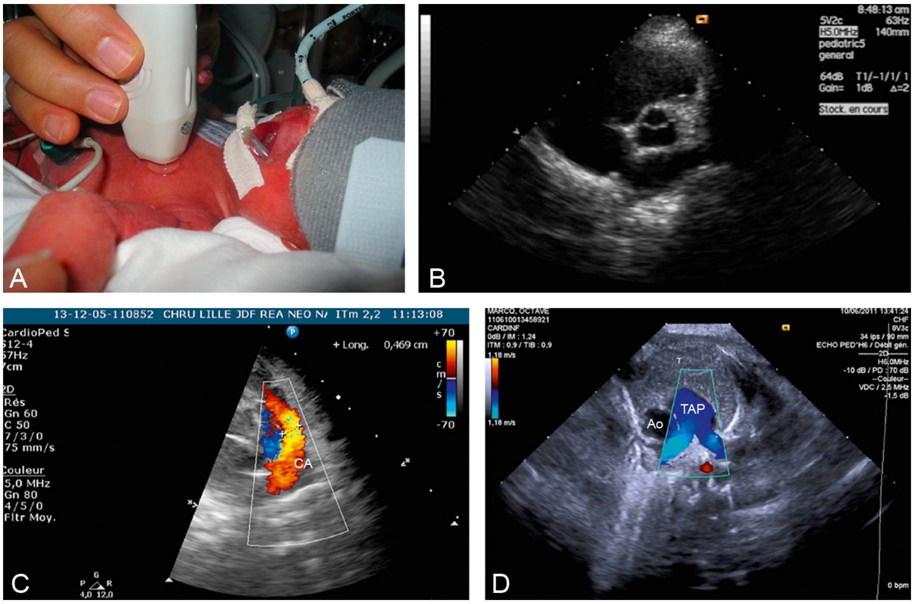


Figure 50.4

Coupe para-sternale petit axe.

Ao : aorte ; TAP : tronc de l'artère pulmonaire ; CA : canal artériel.

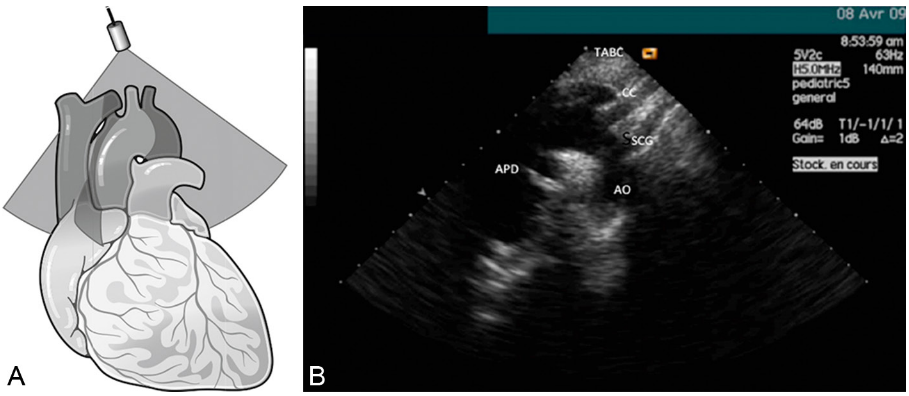


Figure 50.5

Coupe supra-sternale.

AO : aorte ; APD : artère pulmonaire droite ; TABC : tronc artériel brachio-céphalique ; CC : carotide commune ; SCG : artère sous clavière gauche.

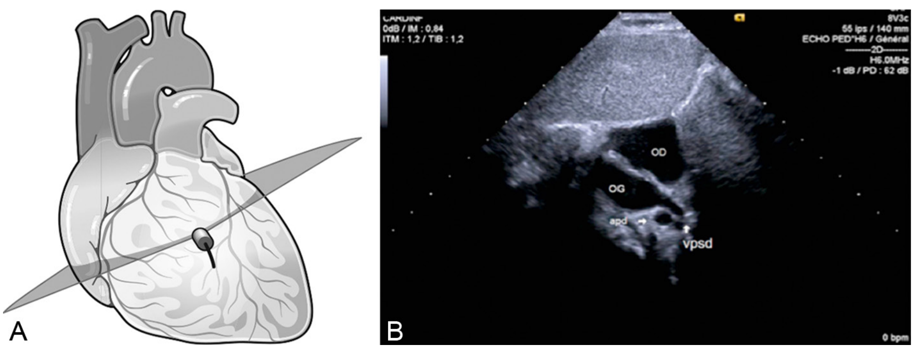


Figure 50.6

Coupe sous-costale.

OG : oreillette gauche ; OD : oreillette droite, Apd : artère pulmonaire droite ; Vpsd : veine pulmonaire supérieure droite.

- l'hypoxémie réfractaire (en dehors des cardiopathies congénitales) évoluant dans un contexte de hernie diaphragmatique ou d'inhalation méconiale par exemple ;
- les états de choc (cardiogénique, hypovolémique, vasoplégique, ou obstructif), le choc infectieux pouvant associer ces quatre composantes.

L'évaluation d'un nouveau-né porteur d'une hypoxémie réfractaire

En cas de perméabilité du canal artériel

L'hypoxémie réfractaire est une situation clinique fréquente. Elle survient dans un contexte de détresse respiratoire. En dépit d'une ventilation mécanique et d'une oxygénation adéquates, le nouveau-né est hypoxémique surtout dans les territoires post-ductaux avec souvent un gradient pré et post-ductal de SpO_2.

La coupe para-sternale petit axe permet facilement de visualiser le canal artériel et de préciser les éléments suivants :

- la taille du canal artériel ;
- le sens du shunt, souvent bidirectionnel ou droite-gauche en cas d'HTAP importante. La mesure du gradient à travers le canal artériel permet la mesure des pressions pulmonaires systoliques (figures 50.7 à 50.10).

L'étude de la perfusion pulmonaire

Sur une coupe para-sternale petit axe et en mode doppler (panel A), il est important d'estimer le flux pulmonaire par la mesure de la vitesse moyenne dans l'artère pulmonaire gauche (panel B) (figure 50.11).

En cas de perméabilité du foramen ovale

Dans les formes graves d'HTAP, le sens du shunt à travers le foramen ovale apporte un renseignement important (figure 50.12).

Si les shunts sont fermés

En cas de fermeture du canal artériel et du foramen ovale, le diagnostic et l'évaluation de l'HTAP se font sur les coupes apicales quatre cavités et ventriculaire petit axe. Sur la coupe quatre cavités, on vérifie d'abord l'anatomie normale des structures. Ensuite on recherchera :

- une dilatation du ventricule droit et de l'oreillette droite ;
- une courbure septale déviée de la droite vers la gauche.

Cette déviation n'est pas toujours constante sur cette coupe (figure 50.13).

Sur cette même coupe, une fuite tricuspide (insuffisance tricuspide) est recherchée. Selon la loi de Bernoulli : Delta $P = 4Vmax^2$, la mesure du gradient à travers cette fuite permet l'estimation des pressions pulmonaires systoliques (figure 50.14).

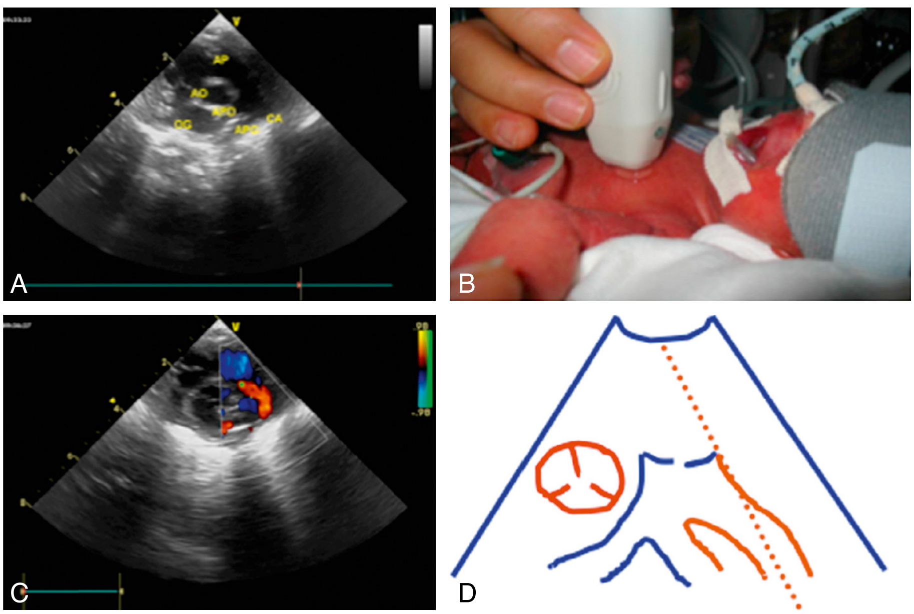


Figure 50.7

Coupe para-sternale petit axe permettant de visualiser le flux dans le canal artériel.

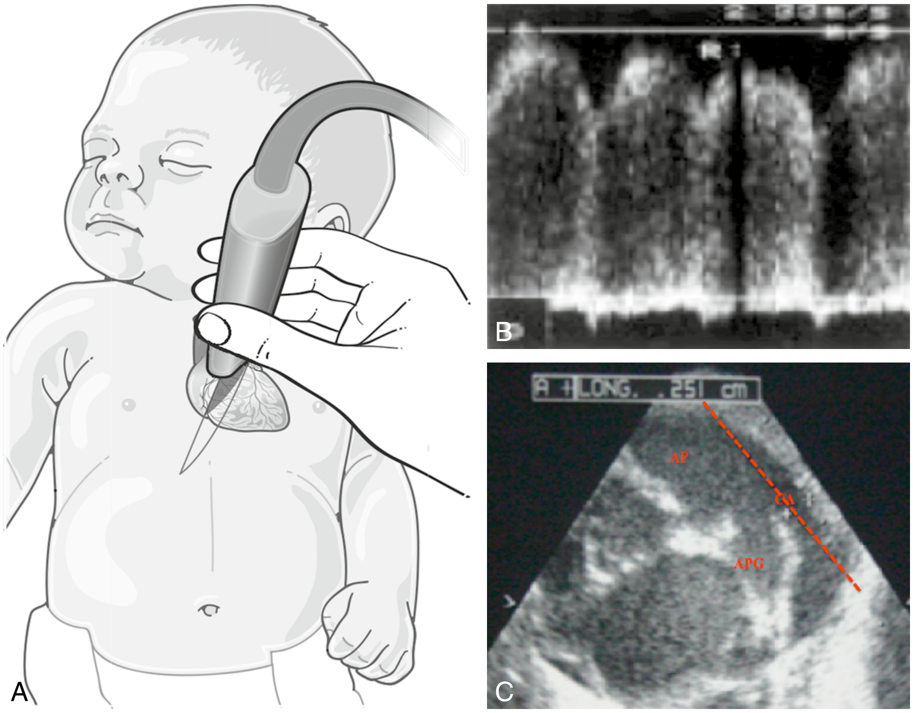


Figure 50.8

Canal artériel restrictif avec shunt gauche droite exclusif.
Canal artériel restrictif avec shunt gauche droite exclusif : Vmax dans le canal = 4 m /s : Vmax dans le canal = 4 m /s Gradient = $4Vmax^2$ = 64 mmHg, donc absence d'HTAP.

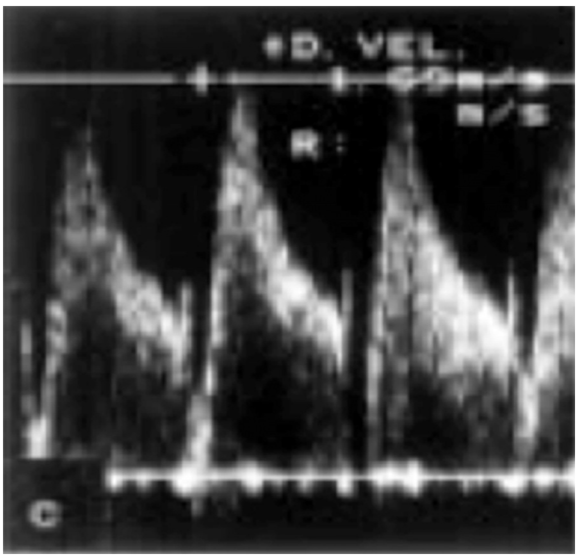


Figure 50.9

Canal artériel avec shunt gauche droit exclusif à faible vélocité et flux pulsatile, donc gradient faible, ce qui témoigne d'une HTAP.

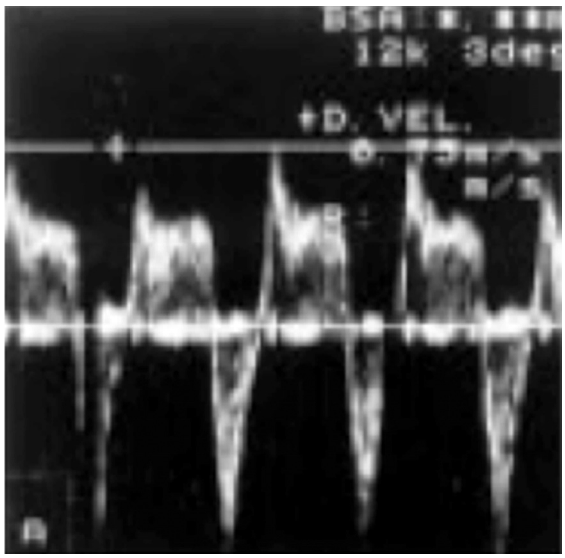


Figure 50.10

Shunt bidirectionnel dans le canal artériel de basse vélocité, ce qui témoigne d'une HTAP isosystémique.

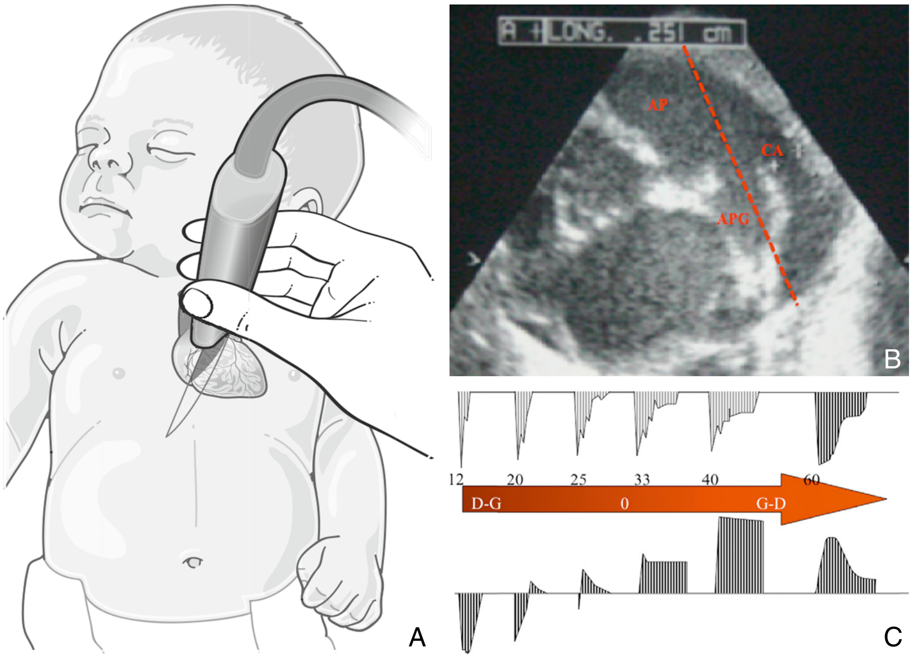


Figure 50.11

Flux dans l'artère pulmonaire gauche (APG) et dans le canal artériel (CA) en coupe parasternale petit axe.
Évolution des profils de vélocités dans l'artère pulmonaire gauche et le canal artériel. Lorsque la V moyenne APG < 0,2 m/s (avec vitesse normale dans l'aorte ascendante) : hypoperfusion pulmonaire. Par ailleurs l'aspect « crocheté » des vélocités dans l'artère pulmonaire gauche est en faveur d'une augmentation des résistances pulmonaires. Dans ce cas, le flux dans le CA est droit-gauche.
Lorsque la V moyenne APG > 0,4 m/s, le flux dans le canal artériel est gauche-droit, mais à basse vélocité traduisant une hypertension artérielle pulmonaire à débit élevée.

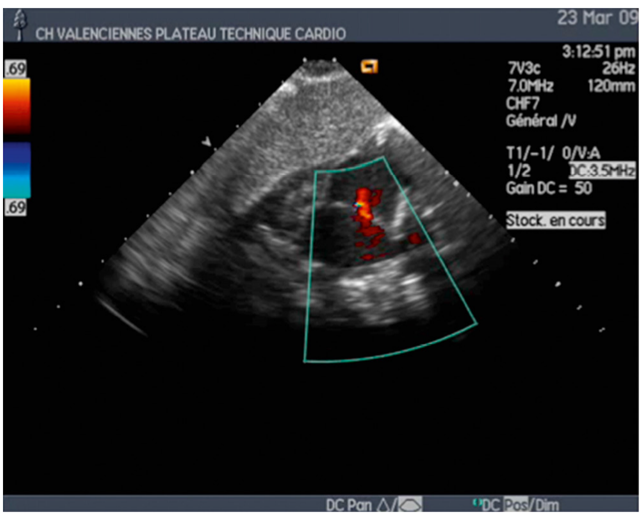


Figure 50.12

Coupe sous costale et flux à travers le foramen ovale.
shunt gauche droite : HTAP possible ;
shunt bidirectionnel : HTAP ++ ;
shunt droite-gauche : HTAP +++++ ou retour veineux pulmonaire anormal (RVPA) total.

Exemple : IT = 50 mmHg, PAPs = IT + 10 mmHg = 60 mmHg

Pour une estimation des pressions pulmonaires systoliques, il faudra rajouter au gradient de pression mesuré à travers l'insuffisance tricuspide le chiffre de 10 mmHg (pression de l'oreillette droite).

En cas de fermeture des shunts et d'absence d'insuffisance tricuspide, il est possible d'estimer les pressions pulmonaires en analysant l'aspect de la courbure septale en coupe para-sternale bi-ventriculaire petit axe (figure 50.15). Remarquez sur cette coupe, la courbure septale bombée du ventricule gauche (VG) vers le ventricule droit (VD) en systole et en diastole : dans ce cas pas d'HTAP ou HTAP franchement infra-systémique.

Dans le cas où le septum est plat : il s'agit d'une HTAP de niveau systémique. Et cas de courbure septale franchement bombée droite-gauche en systole et en diastole, il s'agira alors d'une HTAP supra-systémique (figure 50.16).

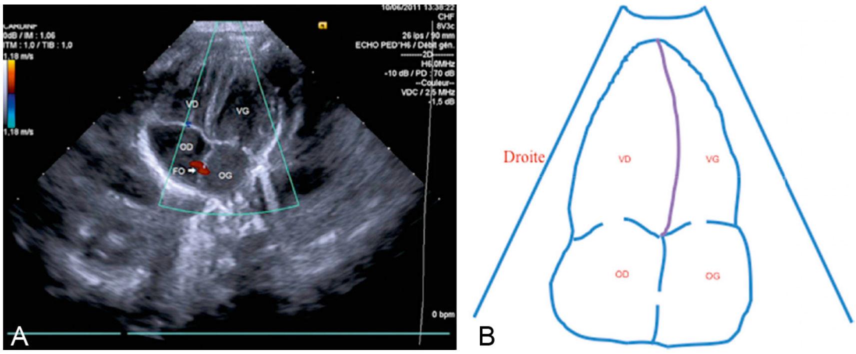


Figure 50.13

Diagnostic et évaluation de l'HTAP sur la coupe quatre cavités lorsque les shunts sont fermés.

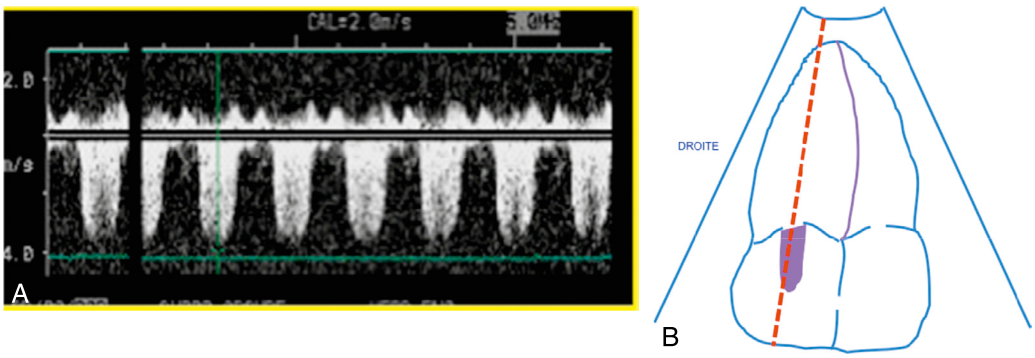


Figure 50.14

Mesure du gradient de pression transtricupidien par la fuite tricuspide.

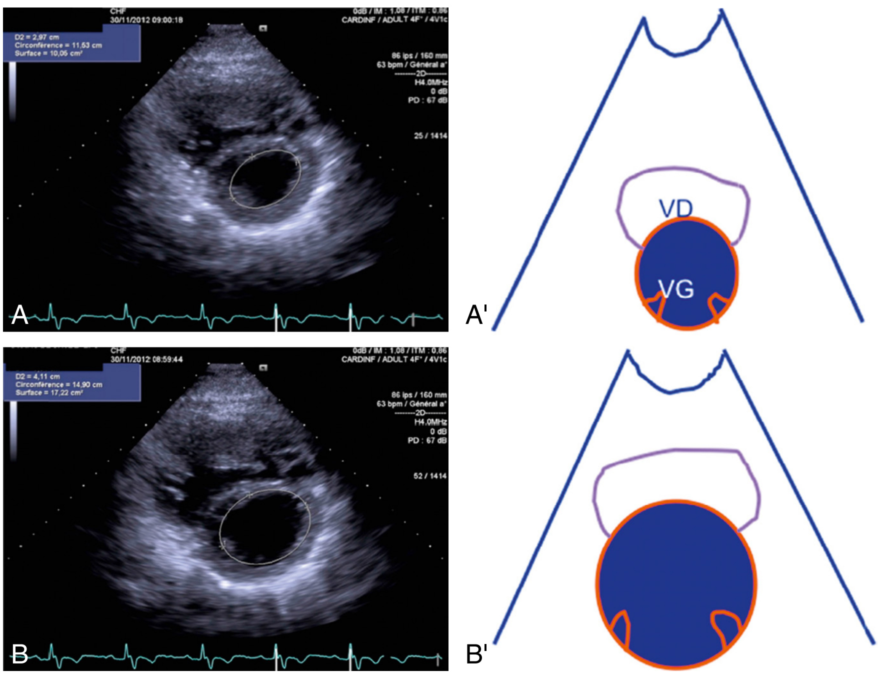


Figure 50.15

Évaluation de l'HTAP sur la courbure septale du VG (A et B) et analyse de la courbure septale (A' et B'). Pas d'HTAP dans ce cas.

A : Systole.

B : Diastole.

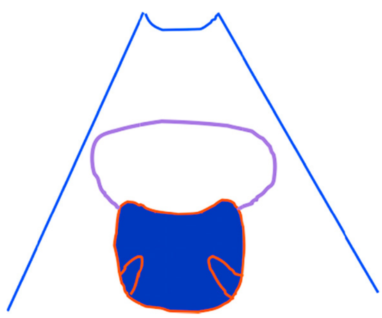


Figure 50.16

Analyse de la courbure septale : HTAP supra-systémique.

L'évaluation hémodynamique d'un état de choc chez un nouveau-né

Des signes cliniques d'état de choc doivent faire rechercher la composante principale du choc : le choc peut être hypovolémique, distributif, cardiogénique ou obstructif (chapitre 48). L'analyse échocardiographique, associée à l'examen clinique et la radiographie de thorax, sont essentielles pour déterminer la composante du choc.

L'estimation du débit cardiaque

Le débit cardiaque se mesure en multipliant les vélocités moyennes aortiques par le diamètre de l'anneau aortique selon la formule (figure 50.17) :

- débit = π R^2 × Vélocité moyenne cm/sec × 60 ; ou :

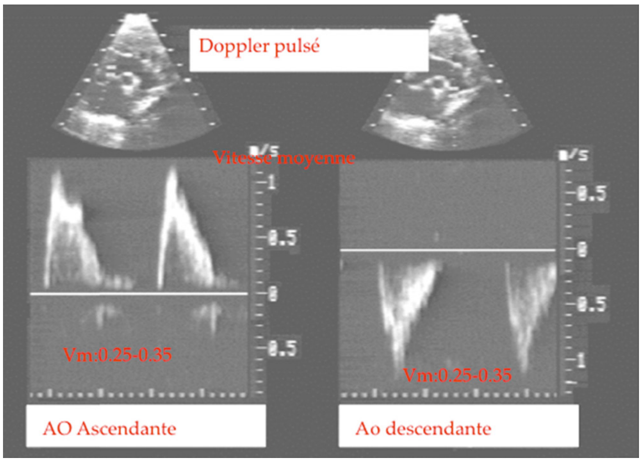


Figure 50.17
Mesure des vélocités dans l'aorte ascendante ou descendante.

- vélocité moyenne = intégrale de vélocité cm × fréquence cardiaque, et R = diamètre de l'anneau aortique en mm.

Les valeurs normales sont de 200–300 ml/kg par minute.

Il est possible dans beaucoup de cas de se contenter de la mesure de la vitesse moyenne aortique qui est un bon reflet du débit aortique : la vitesse moyenne aortique est normalement comprise entre 0,25 et 0,35 m/s.

L'évaluation de la volémie

La volémie est évaluée selon les critères suivants :

- Le volume télédiastolique du ventricule gauche (norme : 14–18 mm).

  Cette mesure peut être faite en bidimensionnel (2D) mais il est préférable de la réaliser en mode temps minute (TM) (figure 50.18).
- Le rapport diamètre de l'oreillette gauche/diamètre de l'aorte (OG/AO). La valeur normale est de 1,2.

  Mesure en mode TM (figure 50.19).
- Taille de la veine cave inférieure (figure 50.20) : elle a un diamètre mesuré à la jonction avec l'oreillette droite de 5 mm chez l'enfant à terme et de 2 à 3 mm chez l'enfant prématuré. En cas d'hypovolémie, le diamètre de la veine cave inférieure est diminué et se collabe à l'inspiration.

L'évaluation de la contractilité myocardique

Elle s'évalue sur la fraction de raccourcissement (FR) ou la fraction d'éjection (FE).

FR = [(diamètre télédiastolique – diamètre télésystolique)/diamètre télédiastolique] × 100. Les valeurs normales varient de 28 à 44 % (figure 50.21).

FE = [(volume télédiastolique – volume télésystolique)/volume télédiastolique] × 100

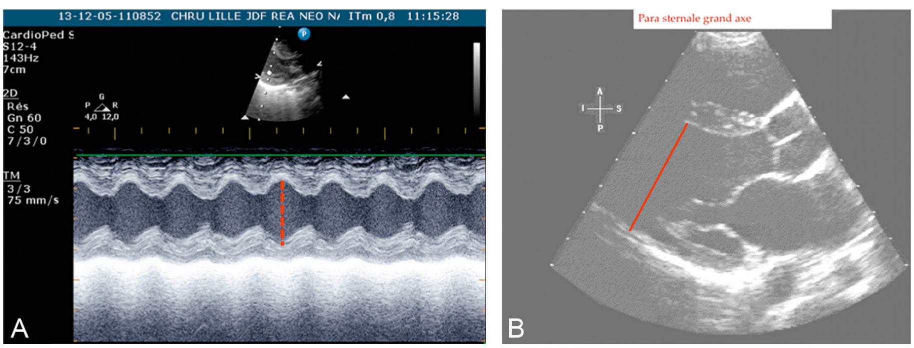


Figure 50.18
Coupe parasternale grand axe avec mesure du diamètre télédiastolique du ventricule gauche (panel B).

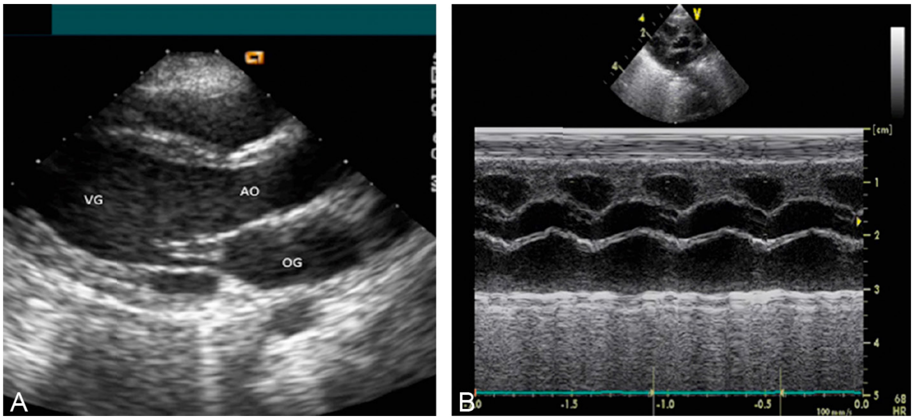


Figure 50.19

Coupe parasternale grand axe avec mesure du rapport diamètre de l'oreillette gauche/diamètre de l'aorte.

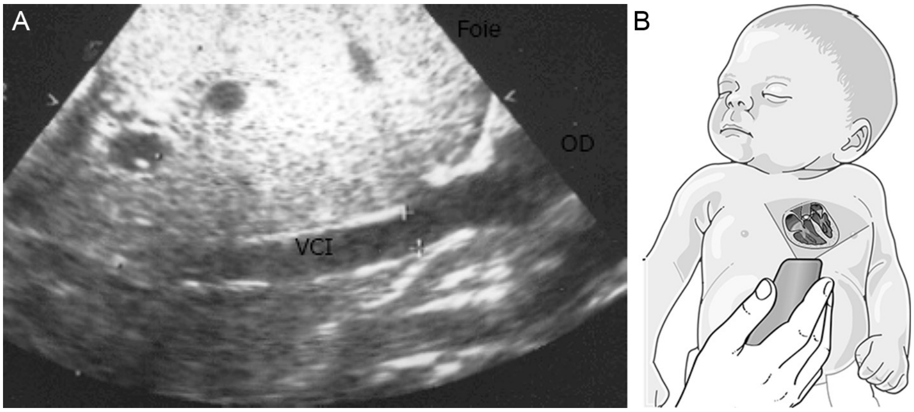


Figure 50.20

Diamètre de la veine cave inférieure (normale : 2–3 mm prématuré ; 5 mm à terme).

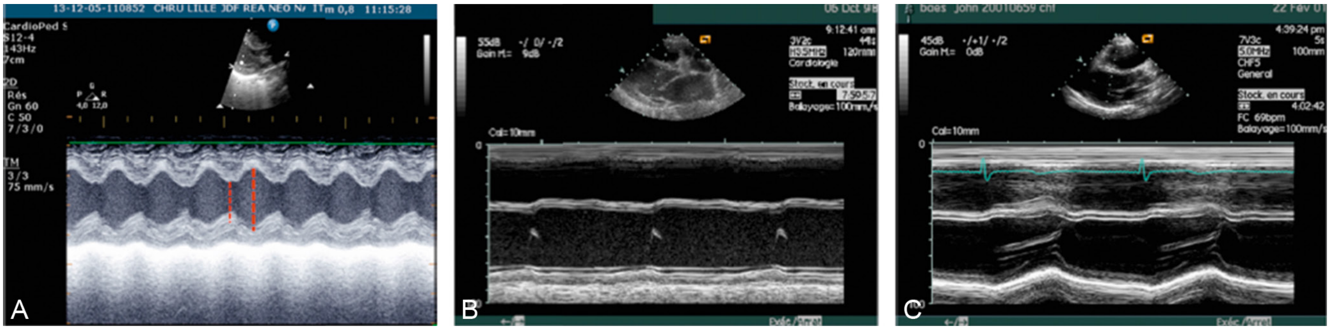


Figure 50.21

Mesure de la fraction de raccourcissement sur la coupe parasternale grand axe.

A : Contractilité normale.

B : Contractilité effondrée.

C : Septum paradoxal.

Les principales données échocardiographiques selon la composante principale du choc (tableau 50.1)

Tableau 50.1 Principales données échocardiographiques selon la composante principale du choc.

Type de choc	Hypovolémique	Obstructif	Vasoplégique	Cardiogénique
Volume TD VG	⇓	⇓	⊥ or ⇓	⇑
FR VG	⊥ ou ⇓ !	⊥ ou ⇓	⇑	⇓⇓⇓
VC inférieure	⇓	⇑	variable	⇑
V moy_{Ao}	< 0,25 m/s	< 0,25 m/s	> 0,35 m/s	< 0,25 m/s
V moy_{APG}	< 0,25 m/s	< 0,25 m/s	> 0,35 m/s	< 0,25 m/s
CA Shunt	G-D	D-G or Bidi	G-D	0

Volume TD VG : volume télédiastolique du ventricule gauche ; FR VG : fraction de raccourcissement du ventricule gauche ; VC inférieure : diamètre de la veine cave inférieure ; V moy Ao : vélocité moyenne du flux dans l'aorte ; V moy APG : vélocité moyenne du flux dans l'artère pulmonaire gauche ; CA shunt : orientation du shunt dans le canal artériel.

Conclusion

L'évaluation hémodynamique du nouveau-né est nécessaire à la compréhension de la physiopathologie de toutes les détresses néonatales et à la compréhension des effets des traitements. Elle devrait être accessible à tous les néonatalogistes qui exercent dans une maternité de niveau 3, en lien avec les cardiopédiatres.

Pour en savoir plus

Brissaud O, Guichoux J, Villega F, Orliaguet G. Quelle évaluation hémodynamique non invasive en réanimation pédiatrique en 2009 ? Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation 2010; 29 : 233–41.

Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Blood pressure in the neonate : three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. Acta Paediatr 2005 ; 94 : 191–6.

El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. Semin Fetal Neonatal Med 2011 ; 16 : 50–60.

Gournay V, Cambonie G, Rozé JC. Doppler echocardiographic assessment of pulmonary blood flow in healthy newborns. Acta Paediatr 1998 ; 87 : 419–23.

Kluckow M, Seri I, Evans N. Echocardiography and the neonatologist. Pediatr Cardiol 2008 ; 29 : 1043–7.

Moss S, Kitchiner DJ, Yoxall CW, Subhedar NV. Evaluation of echocardiography on the neonatal unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003 ; 88 : F287–9 discussion F290-1.

Rozé JC, Storme L, Zupan V, Morville P, Dinh-Xuan AT, Mercier JC. Echocardiographic investigation of inhaled nitric oxide in newborn babies with severe hypoxaemia. Lancet 1994 ; 344 : 303–5.

Shepherd JN, Brecker SJ, Evans TW. Bedside assessment of myocardial performance in the critically ill. Intensive Care Med 1994 ; 20 : 513–21.

Skinner JR, Hunter S, Poets CF, Milligan DW, Southall D, Hey EN. Haemodynamic effects of altering arterial oxygen saturation in preterm infants with respiratory failure. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1999 ; 80 : F81–7.

Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. Pediatrics 1992 ; 90 : 899–904.

Chapitre 51

Médicaments vasoactifs

L. Storme, G. Cambonie, X. Durrmeyer, J.-C. Rozé

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Les médicaments vasoactifs sont indiqués dans les situations d'état de choc ou d'hypertension artérielle pulmonaire. De nombreux médicaments vasoactifs sont utilisables chez le nouveau-né. Même s'ils appartiennent à la même classe thérapeutique, leurs mécanismes d'action, leurs pharmacocinétiques et leurs effets cliniques diffèrent. C'est la raison pour laquelle ces médicaments ont des indications spécifiques en fonction du mécanisme de l'état de choc ou de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Les médicaments inotropes et vasoconstricteurs

La dopamine

La dopamine est le médicament le plus utilisé en réanimation néonatale pour traiter une insuffisance circulatoire. Chez l'adulte, à faible débit (< 5 µg/kg par minute), la dopamine active les récepteurs δ, ce qui provoque une vasodilatation rénale, mésentérique et coronaire. Néanmoins, ces effets sont minimes ou inexistants chez le nouveau-né. Au débit de 5 à 10 µg/kg par minute, la dopamine active les récepteurs β_1 et β_2, et a donc une action inotrope positive. Au-delà de 10 µg/kg par minute, la dopamine active en plus les récepteurs α_1 induisant une réponse vasoconstrictrice. La vasoconstriction concerne à la fois les secteurs artériels et veineux. Ainsi, en réduisant la capacitance veineuse, la dopamine augmente le retour veineux pulmonaire. Il apparaît que chez le nouveau-né, ces effets dose-dépendants sont moins clairement définis. Il est probable que les récepteurs α_1 soient activés même à faible débit. Au total, chez le nouveau-né, la dopamine augmente la diurèse et la pression artérielle dès les posologies de 3 à 5 µg/kg par minute. Les conséquences sur le débit aortique sont variables. Elles dépendent d'une part, de l'effet de la dopamine sur le retour veineux et la contractilité myocardique, et d'autre part, de l'effet de la dopamine sur la post-charge du VG (figure 51.1).

L'action de la dopamine sur la circulation pulmonaire commence à être mieux connue. Globalement, elle est susceptible d'élever les pressions et les résistances vasculaires pulmonaires.

La noradrénaline

La noradrénaline active les récepteurs adrénergiques à la fois α (α_1 et α_2) et β_1. L'activation des récepteurs α_1 adrénergiques induit une vasoconstriction. Celle des récepteurs β_1 adrénergiques augmente la contractilité myocardique et le débit cardiaque. L'activation concomitante des récepteurs α_1 et β_1 explique les effets de la noradrénaline sur la pression artérielle. Comparée à la dopamine, la noradrénaline a la capacité d'activer en plus les récepteurs α_2 adrénergiques. L'activation des récepteurs α_2 situés sur les cellules musculaires lisses induit une réponse vasoconstrictrice. L'activation des récepteurs α_2 situés sur les cellules endothéliales induit une vasodilatation (figure 51.2).

Chez l'adulte en état de choc septique, la noradrénaline est plus efficace que la dopamine pour corriger une hypotension artérielle. Elle a récemment été recommandée comme médicament vasoactif de première intention pour traiter une hypotension artérielle. Cette recommandation

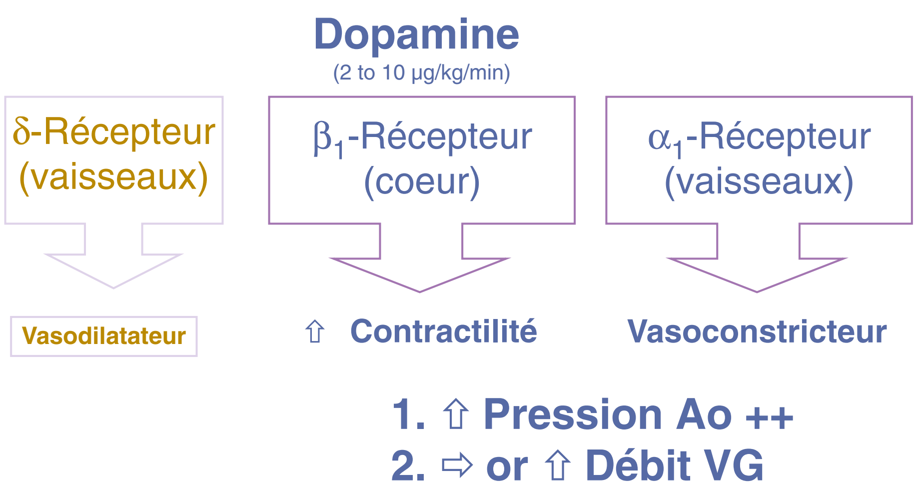


Figure 51.1
Effets de la dopamine chez le nouveau-né.

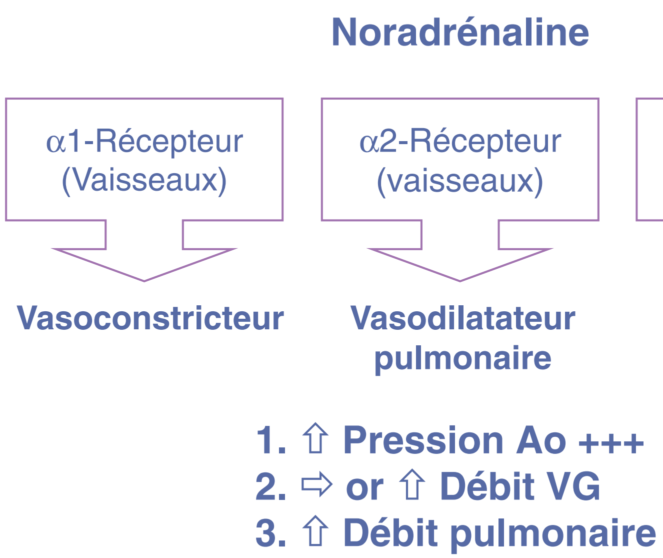


Figure 51.2

Effets de la noradrénaline chez le nouveau-né.

concerne également l'enfant porteur d'un choc vasoplégique. La noradrénaline augmente la pression artérielle et la délivrance en O_2, sans effet secondaire sur la perfusion tissulaire. Par ailleurs, elle améliore le pronostic des patients adultes en état de choc septique.

Peu d'études se sont intéressées aux effets de la noradrénaline dans le choc septique du nouveau-né. Dans une population de nouveau-nés porteurs d'un choc septique résistant à une restauration de la volémie et à la perfusion de dopamine et/ou de dobutamine, l'administration de noradrénaline améliore la perfusion tissulaire. Chez ces nouveau-nés, la volémie était rigoureusement contrôlée par une évaluation écho-cardiographique systématique préalablement à l'administration de la noradrénaline. En effet, il existe des arguments cliniques pour penser que l'administration de noradrénaline en situation d'hypovolémie puisse contribuer à réduire la perfusion tissulaire.

Plusieurs études expérimentales et cliniques montrent que la noradrénaline améliore la circulation pulmonaire en période périnatale. L'effet vasodilatateur pulmonaire de la noradrénaline en période périnatale est lié à la libération de NO, par activation des récepteurs α_2 adrénergiques endothéliaux. Par ailleurs, la noradrénaline améliore l'adaptation cardiocirculatoire à la naissance chez des agneaux porteurs d'une HTAPP. La noradrénaline augmente également le débit aortique chez les enfants nouveau-nés porteurs d'une HTAPP par augmentation du débit pulmonaire, et donc du retour veineux pulmonaire. Le rapport pression artérielle pulmonaire/pression artérielle systémique diminue lors du traitement par noradrénaline chez ces enfants.

La dopamine ou la noradrénaline ?

La dopamine, par ses effets vasoconstricteurs, peut corriger la vasoplégie. Cependant, elle est susceptible d'élever les résistances vasculaires pulmonaires, et donc d'aggraver l'HTAPP. Par ailleurs, chez les enfants nouveau-nés en choc septique, plusieurs études ont rapporté jusqu'à 40 % d'échecs du traitement par dopamine. La noradrénaline possède les mêmes propriétés vasoconstrictrices que la dopamine au niveau systémique. Elle présente, par rapport à cette dernière, l'avantage de corriger la part obstructive du choc par diminution des résistances vasculaires pulmonaires. En théorie, la noradrénaline serait donc le médicament à prescrire en première intention au cours du choc septique du nouveau-né. Néanmoins, en pratique, la noradrénaline présente deux inconvénients :

1. la demi-vie est courte (quelques minutes). Toute interruption même brève du débit de perfusion de la noradrénaline aura un retentissement immédiat sur l'état circulatoire et respiratoire (débit, pression, oxygénation) de l'enfant. Les modifications brutales de l'hémodynamique peuvent potentiellement être responsables de lésions cérébrales chez l'enfant grand prématuré. Les variations de débit de perfusion surviennent lors des changements de seringue. Pour limiter ces variations de débit, les relais automatiques par pousse-seringues sont nécessaires. Les problèmes se compliquent lorsque la noradrénaline est perfusée avec d'autres médicaments et/ou une alimentation parentérale. Cette éventualité survient essentiellement chez l'enfant prématuré qui n'a qu'une seule ligne de perfusion sur un cathéter veineux central. Dans ce cas, tout changement

de seringue ou toute modification du débit de perfusion de l'alimentation parentérale modifiera le débit d'administration de la noradrénaline et sera susceptible d'avoir des conséquences hémodynamiques. Chaque changement de seringue devra être effectué par relais automatique. La dopamine ayant une demi-vie plus longue de plusieurs dizaines de minutes, les effets d'une interruption brève de la perfusion influencent beaucoup moins l'état hémodynamique de l'enfant ;

2. l'administration de noradrénaline nécessite au préalable la correction d'une hypovolémie. En effet, en situation d'hypovolémie la noradrénaline contribue à réduire la perfusion tissulaire. Il est donc indispensable de pouvoir évaluer et surveiller régulièrement la volémie de l'enfant. Sur le plan para-clinique, l'évaluation et la surveillance reposent sur des mesures écho-cardiographiques Doppler avant et en cours de traitement (voir chapitres 48 et 50). La volémie est évaluée sur le diamètre de la veine cave inférieure, le rapport oreillette gauche/aorte, et sur le volume télédiastolique du VG. Les mesures écho-cardiographiques doivent être réalisées par un investigateur expérimenté. La dopamine, quant à elle, réduit la capacitance veineuse par vasoconstriction veineuse, et augmente de ce fait le retour veineux pulmonaire. Même s'il est toujours nécessaire de corriger une hypovolémie chez l'enfant en état de choc septique, les conséquences hémodynamiques d'une perfusion de dopamine chez un enfant en hypovolémie relative sont moindres qu'avec une perfusion de noradrénaline.

Les médicaments inotropes et vasodilatateurs

La dobutamine

La dobutamine active surtout les récepteurs β1-adrénergiques (inotrope et chronotrope) et modérément les récepteurs β2-adrénergiques. Ces derniers ont des effets vasodilatateurs et métaboliques, responsables d'une augmentation de la demande tissulaire en oxygène. Son effet est donc d'augmenter le débit cardiaque mais sans augmenter la pression artérielle systémique (figure 51.3).

La milrinone

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiestérase 3 (PDE-3). Elle a des effets assez analogues à la dobutamine, à la fois inotrope positive et vasodilatrice. La milrinone augmente le débit cardiaque par augmentation de la contractilité cardiaque et réduction de la post-charge du ventricule gauche (figure 51.4).

Les indications de la dobutamine et de la milrinone sont limitées aux rares situations de défaillance cardiaque ou de choc cardiogénique. Ces médicaments sont contre-indiqués au cours du choc hypovolémique et du choc vasoplégique qu'ils aggravent par leurs effets vasodilatateurs. Ils ne sont pas indiqués au cours du choc obstructif. En effet, le choc obstructif survient dans les situations d'hypertension

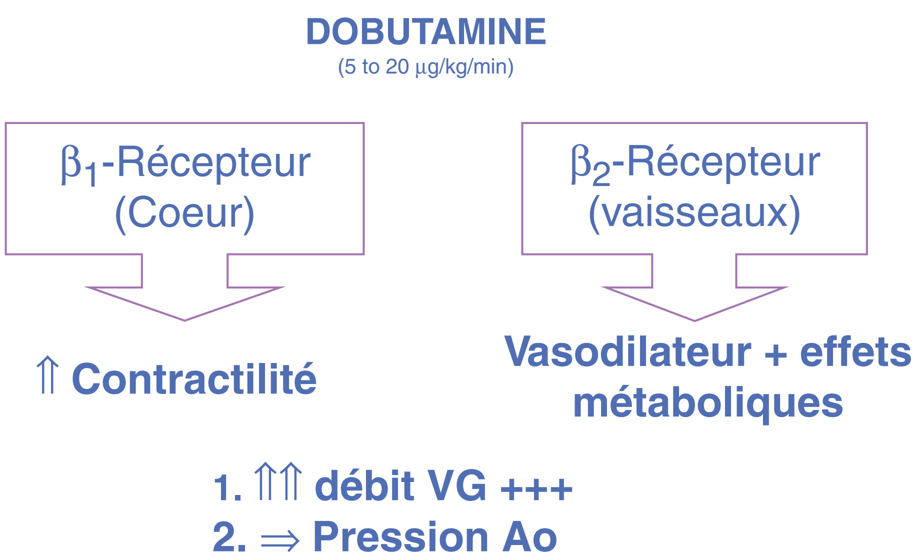


Figure 51.3
Effets de la dobutamine chez le nouveau-né.

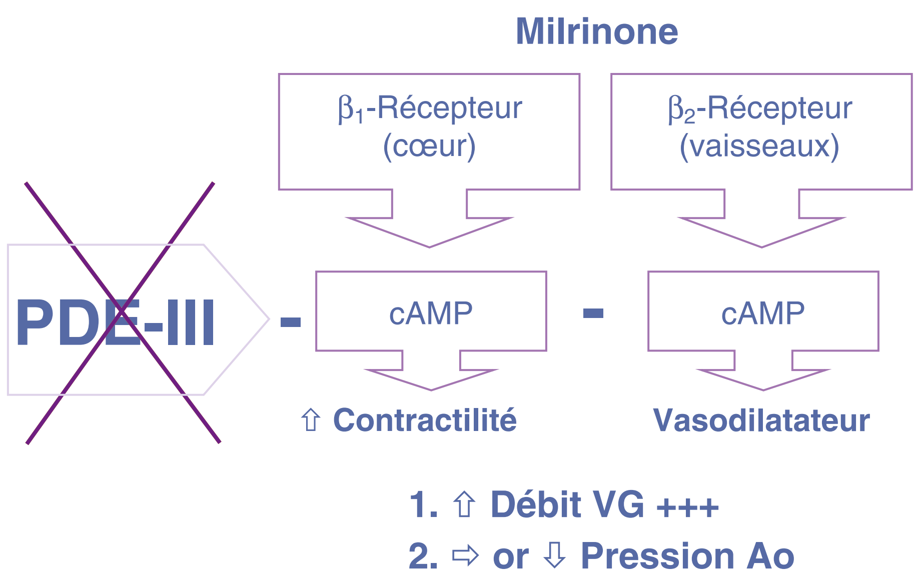


Figure 51.4

Effets de la milrinone chez le nouveau-né.
La milrinone inhibe la phosphodiestérase III qui est une enzyme qui dégrade l'AMPc et le GMPc – médiateurs vasodilatateurs – en dérivés inactifs. Ainsi la milrinone accentue les effets de l'activation des récepteurs β1 - et β2-adrénergiques.

artérielle pulmonaire lorsque le débit pulmonaire est insuffisant pour pré-charger le cœur gauche associé à une fermeture du canal artériel. Le traitement consiste en l'utilisation d'un vasodilatateur pulmonaire associé éventuellement à une perfusion de Prostine® pour ouvrir le canal artériel et réduire la post-charge du ventricule droit. Néanmoins, des études observationnelles suggèrent une amélioration de la perfusion pulmonaire avec la milrinone chez des enfants nouveau-nés porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire.

L'hydrocortisone

Une insuffisance surrénale fonctionnelle accompagne ou complique fréquemment un état de choc, notamment chez l'enfant grand prématuré, ou dans certaines pathologies de l'enfant à terme, comme le sepsis ou la hernie diaphragmatique congénitale. L'hydrocortisone augmente la pression artérielle particulièrement dans les situations de choc réfractaire aux catécholamines. Son action est liée à la fois à une restauration de la sensibilité aux catécholamines mais aussi à une réduction de la production de NO par la NO synthase inductible.

Néanmoins, des perforations digestives ont été décrites lors d'une administration concomitante à celle d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'indication de l'hydrocortisone est de ce fait à limiter aux chocs réfractaires.

Conclusion

Si l'état hémodynamique nécessite la mise en route d'un médicament vasoactif :

- chez l'enfant prématuré, surtout s'il ne possède qu'une seule ligne de perfusion, privilégier la dopamine. La composante obstructive (HTAPP) est souvent limitée chez ces enfants et la gestion de l'administration de noradrénaline y est difficile ;
- chez l'enfant prématuré en état de choc avec shunt gauche-droit significatif par le canal artériel, utiliser la dopamine. Elle améliore la perfusion systémique par réduction du vol vasculaire à travers le canal artériel ;
- chez l'enfant à terme, s'il est possible d'évaluer régulièrement la volémie par échocardiographie Doppler et/ou si l'état de choc est compliqué d'une HTAPP, privilégier la noradrénaline. Dans le cas contraire, utiliser la dopamine en première intention.

Pour en savoir plus

Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborght M, Storme L. Hypotension in Preterm Infants with Significant Patent Ductus Arteriosus : Effects of Dopamine. J Pediatr 2008 ; 153 : 790–4.

Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 12 : CD003662.

Jaillard S, Elbaz F, Bresson-Just S. Pulmonary vasodilator effects of norepinephrine during the development of chronic pulmonary hypertension in neonatal lambs. Br J Anaesth 2004 ; 93 : 818–24.

Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 2010 ; 156 : 495–7.

Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C, Gournay V, Debillon T, Rozé JC. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 2002 ; 140 : 373–5.

McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. Pediatr Crit Care Med 2013 ; 14 : 74–84.

Rakza T, Richard A, Lelieur AC, et al. Factors altering low-flow drug delivery using syringe pumps : Consequences on vasoactive drug infusion in preterm infant. Arch Pediatr 2005 ; 12 : 548–54.

Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefèvre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. Arch Dis Child 1993 ; 69 : 59–63.

Seri I. Cardiovascular, renal and endocrine actions of dopamine in neonates and children. J Pediatr 1995 ; 126 : 333–44.

Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of Norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension (PPHN). J Pediatr 2008 ; 153 : 345–9.

Tourneux P, Rakza T, Abazine A, Krim G, Storme L. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and Dopamine or Dobutamine in full-term newborn infants. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 177–80.

Chapitre 52

Persistance du canal artériel chez le prématuré

V. Gournay

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Le canal artériel (CA) est un large vaisseau entre l'aorte isthmique et l'artère pulmonaire, dont la perméabilité pendant la vie fœtale permet de rediriger la majeure partie du flux éjecté par le ventricule droit vers l'aorte descendante et la circulation placentaire, évitant le passage dans la circulation pulmonaire à résistance vasculaire élevée. À la naissance, le CA se ferme normalement en 24 à 48 heures. Ce processus de fermeture comprend deux étapes : la constriction initiale (phénomène réversible), puis le remodelage, qui conduit à une fermeture définitive. Chez le prématuré, en particulier en cas de détresse respiratoire associée, la fermeture du CA peut être retardée de plusieurs jours ou semaines. L'incidence de la persistance du CA (PCA), est d'autant plus élevée que l'âge gestationnel est faible et atteint 70 à 80 % avant 28 semaines d'aménorrhée. Sur le plan hémodynamique, la PCA entraîne un shunt gauche-droit, dont les conséquences pulmonaires sont une aggravation de la pathologie respiratoire et du risque d'hémorragie pulmonaire du prématuré. Par ailleurs, les conséquences systémiques du shunt sont une hypoperfusion cérébrale, rénale et mésentérique, du fait d'un vol diastolique de l'aorte vers l'artère pulmonaire. De nombreuses études ont démontré chez l'extrême prématuré un lien entre la PCA et la mortalité, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des hémorragies intracérébrales, de l'entérocolite ulcéro-nécrosante, et de la dysplasie broncho-pulmonaire.

Le diagnostic de PCA

Les manifestations cliniques

Les signes cliniques de PCA apparaissent vers la fin de la première semaine de vie, après la baisse physiologique des résistances pulmonaires qui aggrave le shunt gauche-droite. Typiquement, ces signes sont une polypnée, une tachycardie, un souffle systolo-diastolique, un galop, et enfin une hypotension diastolique entraînant un élargissement de la différentielle systolo-diastolique et une hyperpulsatilité artérielle diffuse. L'hyperdébit pulmonaire entraîne une réaggravation de la détresse respiratoire avec augmentation secondaire des besoins en oxygène après une amélioration initiale dans un contexte de maladie des membranes hyalines. Le bas débit systémique entraîne une instabilité hémodynamique qui nécessite le recours à des amines vasopressives, une intolérance digestive, une insuffisance rénale avec oligo-anurie et élévation de la créatinine.

L'évaluation écho-cardiographique du CA

En échographie, le CA est visualisé par une coupe parasternale petit axe. On dégage ainsi son insertion sur le toit de la bifurcation pulmonaire, réalisant avec les deux artères pulmonaires la classique image de « trident » (figure 52.1 B). L'utilisation du Doppler couleur facilite la visualisation du shunt gauche-droite transductal, apparaissant en rouge en contraste avec le flux bleu des deux artères pulmonaires (figure 52.1 B). Le gradient de pression entre l'aorte et l'artère pulmonaire peut être mesuré avec l'analyse en Doppler pulsé ou continu du flux transductal, permettant d'estimer le niveau des pressions pulmonaires.

Le retentissement hémodynamique du CA est apprécié par le diamètre ductal, l'aspect du shunt en Doppler couleur et en Doppler continu, les marqueurs d'hyperdébit pulmonaire, et les marqueurs de bas débit systémique. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 52.1.

Le diamètre ductal doit être mesuré en Doppler couleur à son extrémité pulmonaire (figure 52.1). Un diamètre supérieur à 1,5 mm après 24 heures de vie est prédictif d'évolution vers une PCA hémodynamiquement significative. En Doppler couleur, un shunt gauche-droite à flux laminaire à travers un CA large non constricté apparaît uniformément rouge (figure 52.1 A), à la différence d'un CA en voie de constriction entraînant un shunt gauche-droite à flux turbulent apparaissant « pixelisé » et multicolore (phénomène d'aliasing) (figure 52.1 B). En Doppler pulsé, le flux transductal d'un large CA est peu véloce et pulsatile (figure 52.2 A), alors que le flux transductal d'un CA en voie de constriction est continu et a une vélocité > 2 m/s (figure 52.2 B).

Les marqueurs d'hyperdébit pulmonaire sont une augmentation du volume des cavités gauches (augmentation du retour veineux pulmonaire), apprécié par un rapport oreillette gauche/aorte (OG/AO) > 1,5 en mode TM (figure 52.3), la présence d'un flux télédiastolique de vélocité > 0,20 m/s dans l'artère pulmonaire gauche, et une vélocité moyenne du flux de l'artère pulmonaire gauche > 0.40 m/s, analysées par Doppler pulsé (figure 52.4).

Les marqueurs d'hypodébit systémique sont la présence d'un flux diastolique rétrograde dans l'aorte et/ou ses branches

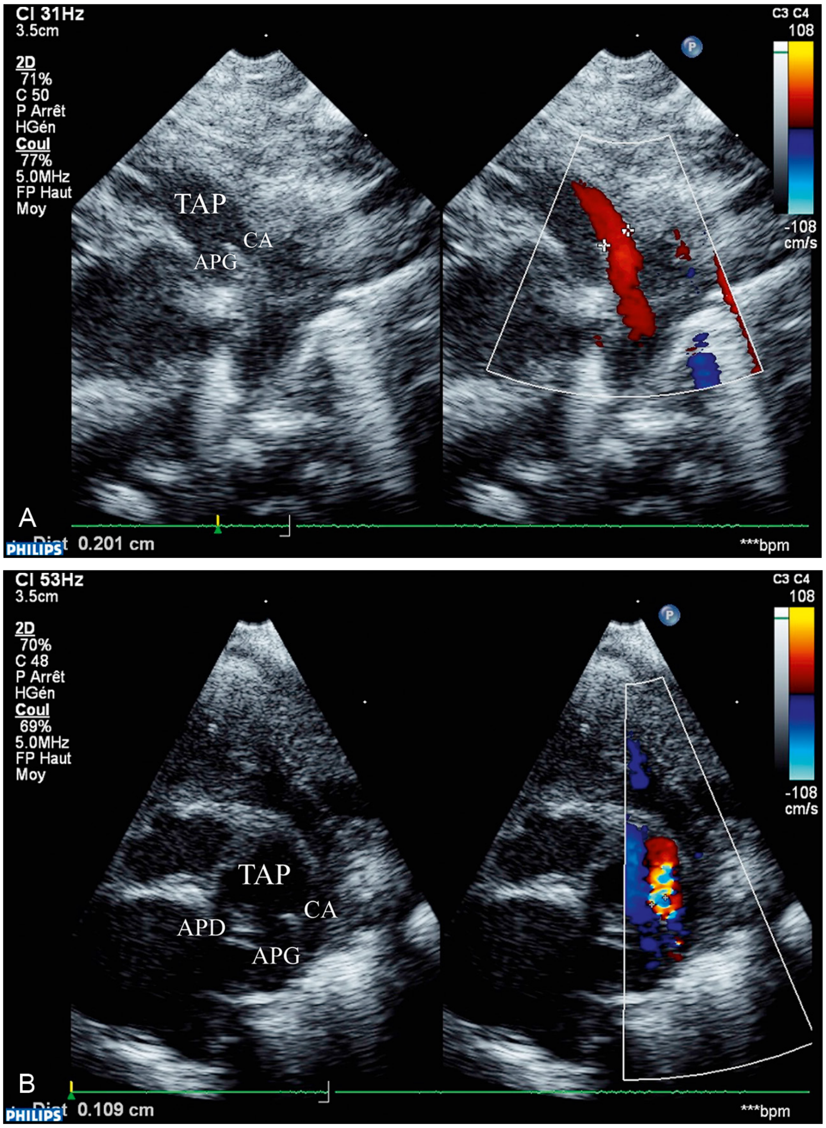


Figure 52.1

Doppler couleur du flux du canal artériel.

A : canal large non constricté avec flux laminaire uniformément rouge.

B : canal constricté avec flux « aliasé » multicolore. TAP : tronc de l'artère pulmonaire ; APG : artère pulmonaire gauche ; APD : artère pulmonaire droite ; CA : canal artériel.

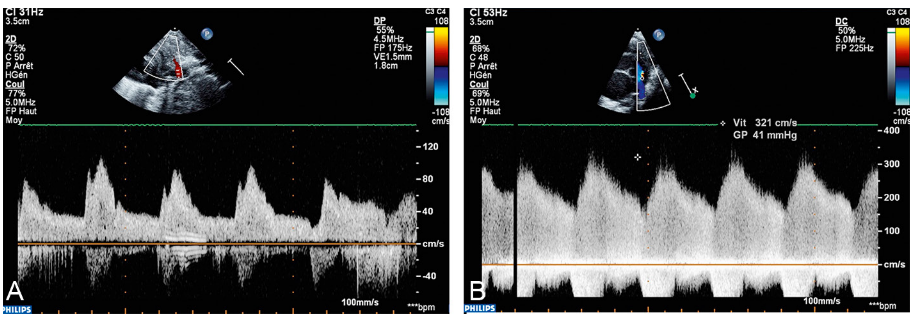


Figure 52.2

Doppler pulsé du flux transductal.

A : Flux pulsatile peu véloce (vélocité systolique maximale 1 m/s).

B : Flux continu véloce (vélocité systolique maximale 3,21 m/s). Notez la différence d'échelle (à droite) entre A et B.

Tableau 52.1 Évaluation écho-cardiographique du retentissement hémodynamique du canal artériel.

Critère évalué	Modalité d'évaluation	CA HS	CA constricté
Caractéristiques du CA			
Diamètre ductal	Doppler couleur	> 1,5 mm Rouge uni	< 1,5 mm Aliasé
Flux transductal	Doppler pulsé	Aspect pulsatile < 1,5 m/s	Aspect continu > 1,5 m/s
Hyperdébit pulmonaire			
Rapport OG/AO		> 1,5	< 1,5
	Mode TM		
Vélocité moyenne flux APG	Doppler pulsé	> 0,40 m/s	< 0,40 m/s
Vélocité télédiastolique flux APG	Doppler pulsé	> 0,20 m/s	< 0,20 m/s
Hypodébit systémique	Doppler pulsé aorte descendante	Flux diastolique rétrograde	Flux diastolique nul ou antérograde

HS : hémodynamiquement significatif, APG : artère pulmonaire gauche

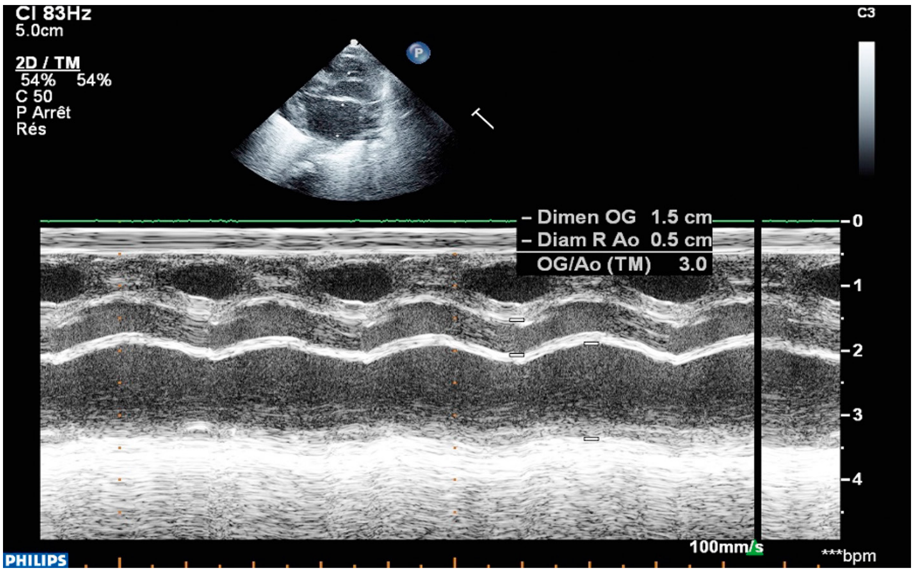


Figure 52.3

Coupe en mode TM de l'aorte (en avant) et de l'oreillette gauche (en arrière) chez un enfant avec un canal artériel hémodynamiquement significatif.
Le rapport OG/AO est à 3.

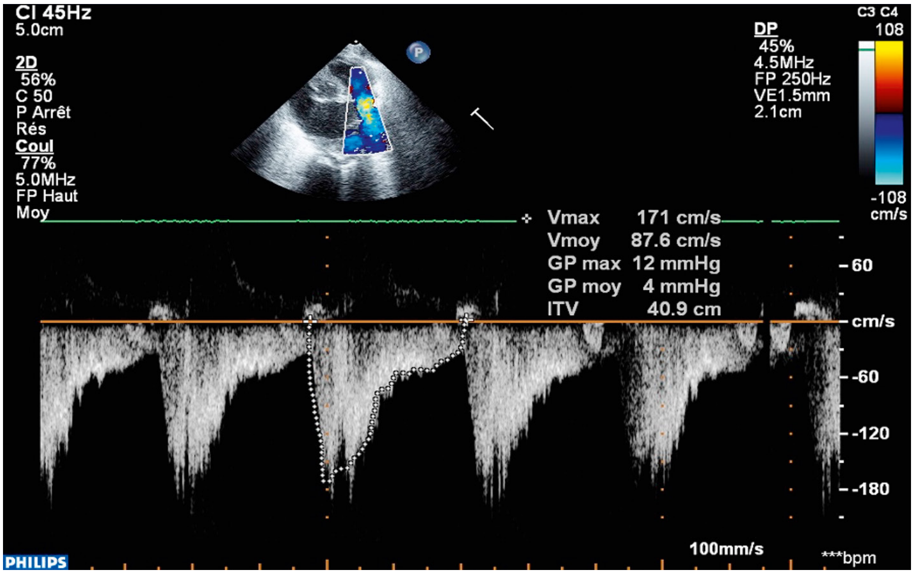


Figure 52.4

Doppler pulsé du flux dans l'artère pulmonaire gauche chez un enfant avec un canal artériel hémodynamiquement significatif.
La vélocité moyenne est mesurée à 0,86 m/s et la vélocité télédiastolique est à 0,40 m/s.

(artère cérébrale antérieure, artère mésentérique, artère rénale) signant la présence d'un vol diastolique par le CA.

Les traitements

Les différents types de traitement disponibles

Le traitement de la PCA repose en première intention sur les inhibiteurs des cyclo-oxygénases qui exercent un effet vasoconstricteur sur les fibres ductales. Le plus ancien est l'indométhacine, dont l'efficacité a été démontrée en 1976. Plus récemment, un taux de fermeture similaire de 60 à 70 % a été décrit avec l'ibuprofène, qui est aujourd'hui le seul produit disposant d'une AMM dans cette indication. Les facteurs de risque d'échec du traitement médical sont un âge gestationnel faible et une administration tardive au-delà de la deuxième semaine de vie. Les effets secondaires des inhibiteurs des cyclo-oxygénases sont rénaux (oligo-anurie et insuffisance rénale transitoire), et digestifs (perforation isolée ou entérocolite ulcéro-nécrosante). Les effets secondaires rénaux sont plus fréquents avec l'indométhacine qu'avec l'ibuprofène. Par ailleurs, des cas d'hypertension artérielle pulmonaire transitoire ont été décrits avec l'ibuprofène, notamment lors d'administration avant six heures de vie. Les contre-indications au traitement médical sont l'insuffisance rénale (diurèse inférieure à 0,5 ml/kg par heure, créatinine > 150 μmol/l), les troubles digestifs, une thrombopénie < 100 000/mm^3 (contre-indication relative).

Une efficacité du paracétamol par voie orale ou intraveineuse, analogue à celle des inhibiteurs des cyclo-oxygénases, a été rapportée au cours des dernières années dans des petites séries de patients, dont deux essais randomisés. Ce traitement pourrait être une alternative intéressante à la ligature chirurgicale en cas de contre-indication aux inhibiteurs des cyclo-oxygénases ou d'échec de ces derniers.

La ligature chirurgicale du CA par thoracotomie est pratiquée couramment en cas d'échec ou de contre-indication au traitement médical. Dans les mains d'un opérateur entraîné, le risque vital est faible, même chez des nouveau-nés de très petit poids, mais la chirurgie n'est pas dénuée d'effets secondaires : paralysies phrénique et laryngée, chylothorax, infection. En outre, plusieurs études rétrospectives ont rapporté que la ligature chirurgicale du CA était un facteur de risque de dysplasie bronchopulmonaire, de rétinopathie, et de mauvais devenir neuro-développemental.

La fermeture percutanée du CA par embolisation, rapportée par quelques centres chez des nouveau-nés prématurés de très petit poids (< 1500 g), pourrait être une technique prometteuse.

Les stratégies de traitement

Différents types de stratégies thérapeutiques ont été décrites au fil du temps. On note encore aujourd'hui une grande variabilité de la prise en charge de la PCA d'une équipe à l'autre. Initialement prescrite uniquement au stade de PCA cliniquement symptomatique, c'est-à-dire vers huit-dix jours de vie, l'indométhacine a ensuite été administrée de plus en plus tôt à des enfants cliniquement asymptomatiques mais ayant un CA hémodynamiquement significatif en échographie (J2-J3), puis en prophylaxie des hémorragies intraventriculaires dans les premières 24 heures de vie. Cette stratégie prophylactique exposant à des effets secondaires potentiels des prématurés qui ont une chance de fermeture spontanée du CA, sans améliorer le pronostic neuro-développemental à long terme, est actuellement quasiment abandonnée. Actuellement, la plupart des équipes ont adopté une stratégie de traitement précoce du CA à un stade préclinique, sur des critères échographiques de CA hémodynamiquement significatif. Le dépistage échographique est fait selon les équipes entre h 24 et h 72. Néanmoins, il faut souligner que cette stratégie est loin d'être consensuelle. En effet, certains cliniciens défendent une attitude plus conservative vis-à-vis du CA. Dans le but d'éviter l'exposition précoce d'un prématuré à un toxique potentiel, ils interviennent beaucoup plus tardivement sur des enfants très symptomatiques, lorsque les chances de fermeture spontanée apparaissent très faibles.

Des essais cliniques sont en cours aujourd'hui pour étudier le bénéfice d'une stratégie très précoce (avant h 12) sur les enfants à haut risque de PCA ciblée par des critères échographiques.

Les modalités d'administration du traitement médical

Actuellement en France, la plupart des équipes ont adopté une stratégie de dépistage et de traitement précoce (entre 24 et 72 heures de vie selon les équipes) si le canal artériel est largement perméable en échographie, même en l'absence de signes cliniques.

L'ibuprofène est administré en cure de trois doses sur trois jours, à la dose de 10 mg/kg le premier jour, suivi de deux doses de 5 mg/kg, 24 et 48 heures plus tard, par voie intraveineuse sur 15 à 20 minutes. Pendant la cure de trois jours, l'alimentation entérale peut être maintenue, mais doit être augmentée prudemment et interrompue rapidement en cas de mauvaise tolérance digestive en raison des possibles effets secondaires digestifs. La surveillance de la fonction rénale comprend une surveillance de la diurèse et un dosage quotidien de la créatinine plasmatique. Il faut interrompre le traitement si la diurèse est inférieure à 0,5 ml/kg par heure et/ou la créatinine plasmatique est $>$ 150 μmol/l.

À l'issue de la première cure de trois jours, une échocardiographie permet de vérifier l'efficacité du traitement. Si le CA est fermé, on continue une surveillance échographique car il peut se reperméabiliser, notamment à l'occasion d'un sepsis. Si le CA reste perméable à l'issue de la première cure, une deuxième cure peut être administrée sur les trois jours suivants. Elle a plus de chances d'être efficace si la première cure d'ibuprofène a permis d'induire une constriction du CA (enfant « répondeur ») que si celui-ci reste très largement perméable (« non répondeur »). En cas d'échec de la deuxième cure, certaines équipes proposent une troisième cure, en augmentant éventuellement la posologie à 18 mg/kg, 9 mg/kg, et 9 mg/kg.

L'échec du traitement médical ou une contre-indication à celui-ci doit faire discuter une ligature chirurgicale par thoracotomie. En raison des risques de celle-ci, l'indication doit être posée sur des critères non seulement échographiques, mais également cliniques (dépendance à une assistance ventilatoire, troubles hémodynamiques nécessitant des amines, troubles digestifs) de sévérité du retentissement du CA qui peuvent gradés de 1 à 3 par les critères de McNamara.

Cette stratégie est résumée par l'algorithme décisionnel de la figure 52.5.

Conclusion

Le retard de fermeture du canal artériel du prématuré est un problème très fréquent chez les extrêmes prématurés. Sa présence est associée à une augmentation de la mortalité et des morbidités pulmonaire, digestive et neurologique de la prématurité. Son dépistage précoce et l'évaluation de son retentissement hémodynamique par une échocardiographie permet d'initier un traitement médical par ibuprofène, qui sera d'autant plus efficace qu'il sera administré précocement. Cette approche personnalisée permet également d'éviter d'exposer inutilement à des effets secondaires potentiels la proportion significative de prématurés chez qui la fermeture du CA se fait spontanément.

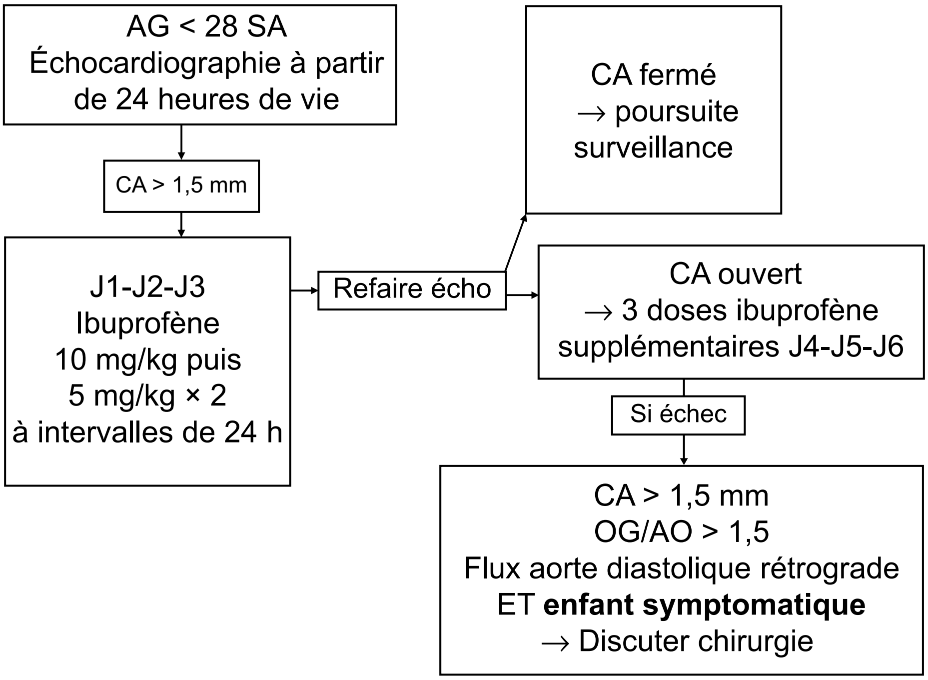


Figure 52.5

Algorithme décisionnel de stratégie thérapeutique du canal artériel du prématuré.

Pour en savoir plus

Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin : an analysis of four different treatment strategies. J Pediatr 1996; 128(5 Pt1) : 601–7.

El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt : a comparison of different markers. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005; 90 : F419–22.

Gournay V. The ductus arteriosus : physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104 : 578–85.

Koch J, Hensley G, Roy L, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. Pediatrics 2006; 117 : 1113–21.

Le J, Gales MA, Gales BJ. Acetaminophen for patent ductus arteriosus. Ann Pharmacother 2015; 49 : 241–6.

McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus : the need for disease staging. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2007; 92 : F424–7.

Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus areriosus closure is associated with increased mortaliy in preterm infants. Pediatrics 2009; 123 : 138–44.

Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus on preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4 CD 003481.

Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? Eur J Pediatr 2009; 168 : 907–14.

Chapitre 53

Cardiopathies ducto-dépendantes

V. Gournay

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Les cardiopathies congénitales ont une incidence de sept à huit pour 1000 naissances vivantes. Environ un quart d'entre elles, dites critiques, sont à risque de se révéler sur un mode aigu et de nécessiter une prise en charge dès la période néonatale. La plupart de ces cardiopathies critiques sont ducto-dépendantes, c'est-à-dire que la perméabilité du canal artériel est nécessaire à la survie du nouveau-né atteint. En France, le taux de dépistage anténatal des cardiopathies critiques est d'environ 50 %, mais ce taux est extrêmement variable d'une région et d'une structure à l'autre. L'examen clinique postnatal systématique permet d'augmenter ce taux de dépistage à 70 %. Les malformations critiques non dépistées vont se décompenser brutalement, le plus souvent lors de la fermeture du canal artériel. La prise en charge repose alors sur une réanimation adaptée, suivie rapidement d'une intervention spécifique. Aujourd'hui, la plupart des cardiopathies sont accessibles à une chirurgie réparatrice ou à un geste de cathétérisme interventionnel dès la période néonatale. Néanmoins le bas débit et/ou l'hypoxie lors de la décompensation initiale peuvent aggraver le pronostic, d'où l'importance d'une prise en charge adaptée et rapide.

Classification et physiopathologie

Les cardiopathies ducto-dépendantes

Les cardiopathies ducto-dépendantes sont des cardiopathies obstructives. La perméabilité du canal artériel permet d'assurer un débit dans la circulation concernée par l'obstacle.

Dans les cardiopathies obstructives du cœur droit (sténose et atrésie pulmonaire, Fallot sévère, et Ebstein sévère), le débit sanguin pulmonaire est assuré par un shunt gauche-droite ductal. La fermeture ductale va entraîner un hypodébit pulmonaire responsable d'une cyanose profonde.

Dans les cardiopathies obstructives du cœur gauche (coarctation de l'aorte, sténose valvulaire aortique critique, hypoplasie ventriculaire gauche), le débit sanguin systémique est assuré par un shunt droite-gauche ductal. La fermeture ductale va entraîner un bas débit systémique responsable d'un état de choc.

Les anomalies de connexion

Un autre groupe de cardiopathies critiques est constitué par les anomalies de connexion soit artérielle, soit veineuse.

La transposition des gros vaisseaux (TGV), simple ou associée à une communication interventriculaire (CIV), est l'anomalie de connexion artérielle la plus fréquente. En cas de TGV simple, le transport en oxygène repose sur un double shunt croisé et équilibré par le foramen ovale et le canal artériel (figure 53.1). Le foramen ovale doit être largement perméable, permettant un shunt gauche-droite atrial nécessaire à l'enrichissement en oxygène du sang éjecté par le ventricule droit vers l'aorte, tandis qu'un shunt aortico-pulmonaire par le canal artériel permet l'hématose du sang veineux mêlé. Dans 20 à 30 % des cas, la TGV est associée à une communication interventriculaire, au travers de laquelle s'établit naturellement un shunt croisé équilibré. La tolérance spontanée est alors nettement meilleure avec une cyanose très discrète, et le diagnostic peut être retardé de quelques jours à quelques semaines.

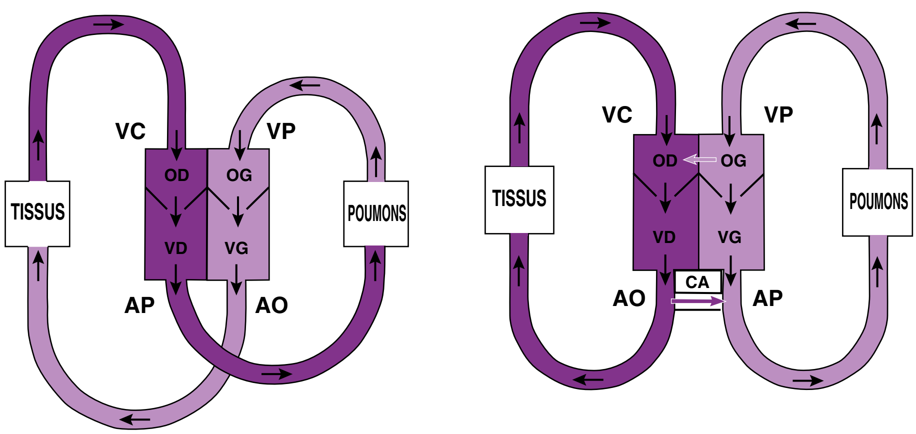


Figure 53.1

Diagramme représentant la physiologie du transport en oxygène dans la transposition simple des gros vaisseaux (TGV).
À gauche : cœur normal. À droite : TGV avec shunt croisé équilibré grâce à un shunt oreillette gauche-oreillette droite par le foramen ovale amenant du sang artérialisé dans la circulation systémique et un shunt aorte-artère pulmonaire par le canal artériel amenant du sang veineux mêlé dans la circulation pulmonaire.

Le retour veineux pulmonaire anormal total (RVPAT) est une anomalie de connexion des veines pulmonaires qui se drainent, via un collecteur, vers l'oreillette droite au lieu de l'oreillette gauche. Cette anomalie est susceptible d'occasionner une détresse vitale néonatale, surtout dans sa forme bloquée. Selon la forme anatomique, le blocage peut se situer sur le collecteur (compression extrinsèque, torsion, tortuosité) ou beaucoup plus rarement au niveau d'un foramen ovale restrictif. En effet, aucune veine pulmonaire n'étant connectée à l'oreillette gauche, la présence d'un shunt droite-gauche atrial non restrictif à travers le foramen ovale est nécessaire à la pré-charge des cavités gauches. Le blocage entraîne une stase et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) post-capillaire de niveau systémique, voire supra-systémique. Cette HTAP cause une dilatation du ventricule droit et un défaut de pré-charge par refoulement du ventricule gauche. La combinaison d'une hypoxie réfractaire et d'un bas débit systémique compromet alors gravement le transport en oxygène et entraîne une détresse vitale. Dans sa forme non bloquée, le RVPAT entraîne des signes d'insuffisance cardiaque d'aggravation progressive, associés à une cyanose modérée liée au shunt droite-gauche atrial obligatoire. Le diagnostic peut être retardé de quelques mois.

Le diagnostic et la prise en charge

Les cardiopathies cyanogènes

Les manifestations cliniques

La cyanose d'origine cardiaque, liée à un shunt extra-pulmonaire, se caractérise par le fait qu'elle est **isolée et réfractaire**. À la différence des causes pulmonaires, le nouveau-né n'a **le plus souvent pas de signe de détresse respiratoire** : la cyanose est dite « nue » et la cyanose, même profonde, est longtemps bien tolérée. Par ailleurs, elle est **réfractaire, c'est-à-dire qu'elle n'est pas corrigée par un test d'hyperoxie (dix minutes sous FiO_2 100 %)**. Le diagnostic à évoquer par argument de fréquence devant une cyanose nue, surtout si elle est observée dès les premières minutes de vie, est une TGV isolée. La notion d'intervalle libre de quelques heures ou jours oriente plutôt un obstacle droit ducto-dépendant, suspicion renforcée par la présence d'un souffle à l'examen clinique. **Si néanmoins la cyanose réfractaire est associée à des signes de détresse respiratoire, signant la présence d'une surcharge vasculaire pulmonaire en plus du shunt droite-gauche extra-pulmonaire, on doit évoquer soit un RVPAT bloqué, soit une TGV ou une hypoplasie ventriculaire gauche avec foramen ovale restrictif**, ces trois cardiopathies entraînant un obstacle au retour veineux pulmonaire.

Une radiographie thoracique doit être réalisée rapidement et permet une orientation en fonction du degré de vascularisation pulmonaire et de la taille et de la morphologie du cœur (algorithme décisionnel figure 53.2) : poumons clairs hypo-vascularisés en cas d'obstacle droit (figure 53.3), poumons normalement ou discrètement hyper-vascularisés et cœur ovoïde en cas de TGV simple (figure 53.4), volumineuse cardiomégalie en cas d'Ebstein sévère (figure 53.5), poumons très surchargés hyper-vascularisés en cas de RVPAT bloqué (figure 53.6), ou de TGV ou hypoplasie ventriculaire gauche avec foramen ovale restrictif.

La prise en charge

Dès l'évocation du diagnostic de cardiopathie cyanogène, **rien ne doit retarder le transfert du nouveau-né vers un centre de cardiologie pédiatrique**. En effet, même si la cyanose est en apparence bien tolérée, l'état hémodynamique peut se dégrader en quelques heures. Dans l'exemple particulier des obstacles au retour veineux pulmonaire par un foramen ovale restrictif ou un collecteur de RVPAT bloqué, seuls un cathétérisme interventionnel ou une chirurgie praticables en milieu spécialisé peuvent être efficaces, tandis qu'aucune mesure médicale (perfusion de prostaglandines, intubation) n'aura d'utilité.

Une échographie cardiaque pratiquée dans le centre expert permettra de poser le diagnostic, et d'éliminer en cas de suspicion de RVPAT bloqué le diagnostic différentiel, difficile, d'hypertension artérielle pulmonaire néonatale persistante.

La prise en charge en cas d'obstacle droit ducto-dépendant repose sur une perfusion de prostaglandines E1 qui permettent de rétablir la perméabilité ductale, suivie d'une levée de l'obstacle par chirurgie ou cathétérisme interventionnel en fonction du type d'obstacle. Dans certains cas d'obstacles droits (atrésie ou sténose pulmonaire à septum intact) accompagnés d'hypoplasie ventriculaire droite, le défaut de compliance ventriculaire droit peut être responsable d'un shunt droite-gauche atrial et donc d'une cyanose persistante pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, même après levée efficace de l'obstacle. En cas d'impossibilité de sevrage du nouveau-né en prostaglandines, il sera nécessaire de maintenir la présence d'un shunt systémico-pulmonaire pérenne par un stenting du canal artériel par voie percutanée ou une anastomose chirurgicale de Blalock.

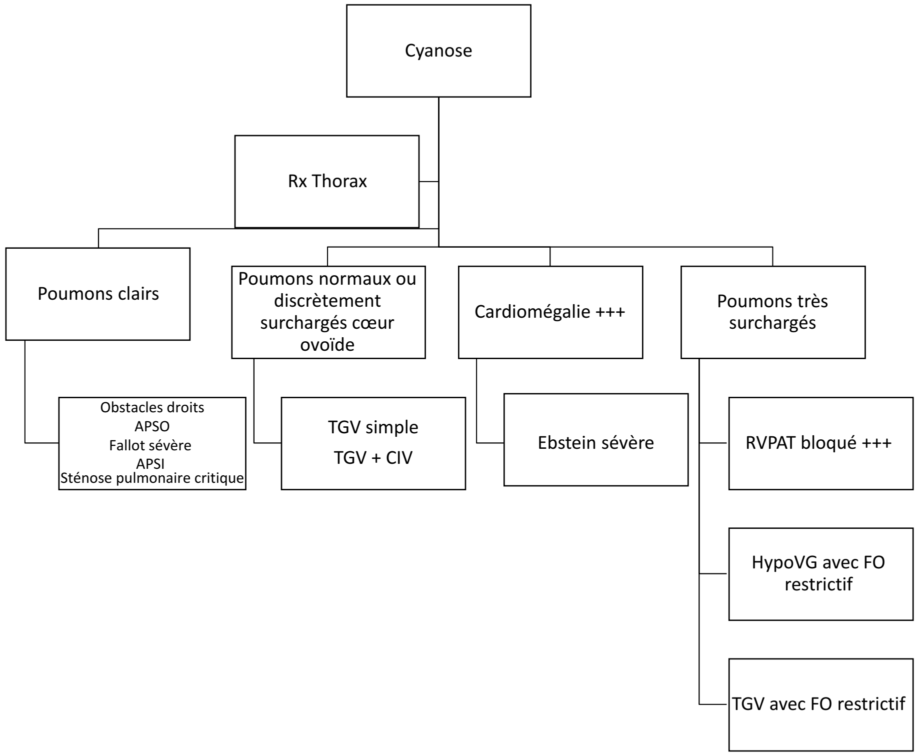


Figure 53.2

Algorithme diagnostique en fonction de la radiographie thoracique devant une suspicion de cardiopathie cyanogène néonatale.
APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert ; APSI : atrésie pulmonaire à septum intact ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; CIV : communication interventriculaire ; RVPAT : retour veineux pulmonaire anormal total ; hypoVG : hypoplasie ventriculaire gauche ; FO : foramen ovale.

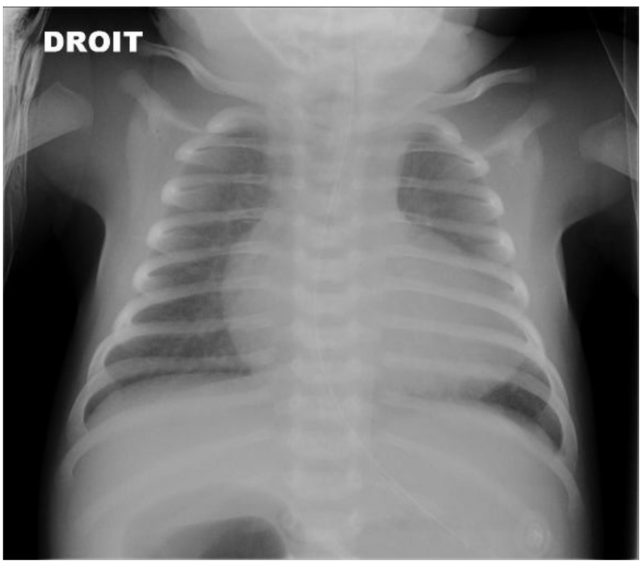


Figure 53.3

Radiographie thoracique de face d'un enfant atteint de tétralogie de Fallot : vaisseaux pulmonaires peu visibles, silhouette cardiaque « en sabot » avec pointe du cœur très relevée au-dessus du diaphragme.

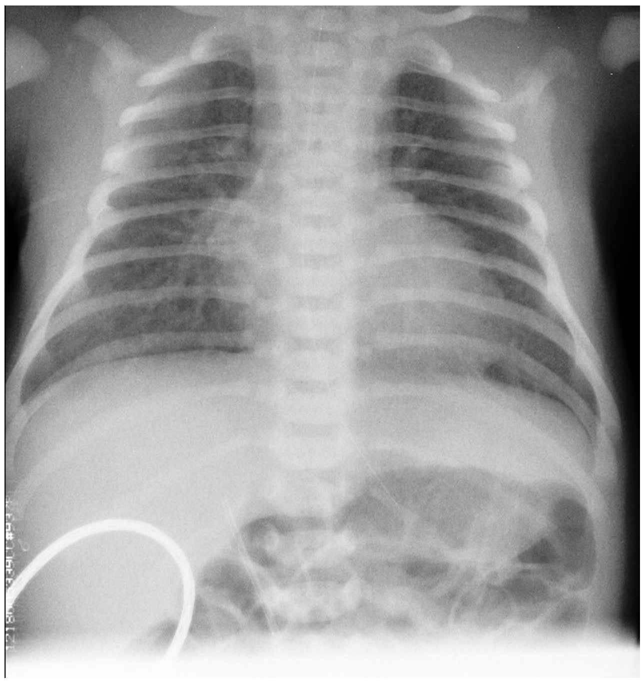


Figure 53.4

Radiographie thoracique de face d'un enfant atteint de transposition des gros vaisseaux : vascularisation pulmonaire bien visible, silhouette cardiaque ovoïde (« œuf posé sur le diaphragme »).

En cas de TGV simple, l'atrioseptostomie de Rashkind est une priorité si le foramen ovale est restrictif. Ce n'est qu'après s'être assuré que le foramen ovale est largement perméable que l'on peut éventuellement rouvrir le canal artériel par une perfusion de prostaglandines pour assurer un shunt croisé équilibré. En cas de CIV associée, la tolérance spontanée peut être excellente et aucun geste nécessaire jusqu'à la cure chirurgicale. Celle-ci consiste en un « switch artériel », rétablissant la concordance ventriculo-artérielle par une manœuvre de section, puis replacement des deux gros troncs artériels par anastomose au-dessus des valves sigmoïdes. Le déplacement et la réimplantation des vaisseaux coronaires nécessaires à cette manœuvre sont à l'origine de la majeure partie de la mortalité et de la morbidité à court et à moyen terme du switch artériel.

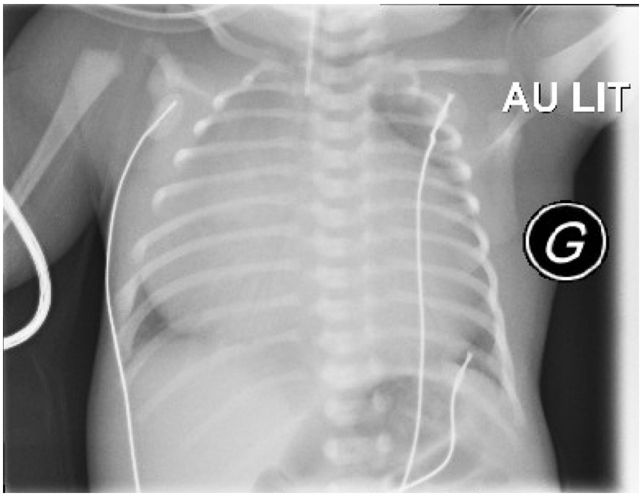


Figure 53.5

Radiographie thoracique de face d'un enfant atteint de maladie d'Ebstein : volumineuse cardiomégalie.

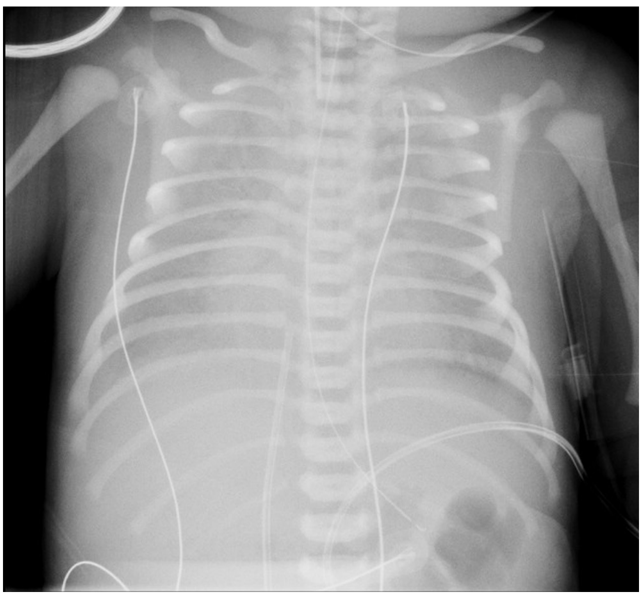


Figure 53.6

Radiographie thoracique de face d'un enfant atteint de retour veineux pulmonaire anormal total bloqué : surcharge vasculaire pulmonaire diffuse intense (poumons « brouillard » ou en « verre dépoli ») effaçant les bords du cœur.

La prise en charge du RVPAT repose avant tout sur la chirurgie curative. Le degré d'urgence est déterminé par l'existence d'un blocage, sur le collecteur ou beaucoup plus rarement du fait d'un foramen ovale restrictif. À l'exception de cette dernière situation où une atrioseptostomie de Rashkind peut être bénéfique, la chirurgie est une urgence absolue en cas de RVPAT bloqué compliqué d'HTAP.

Les cardiopathies responsables d'un état de choc néonatal

La clinique

Les **cardiopathies obstructives du cœur gauche ducto-dépendantes se manifestent par un état de choc** (polypnée, tachycardie, hypotension, oligo-anurie, pâleur, troubles de conscience) **avec bas débit systémique** lors de la fermeture du canal artériel. Les **éléments d'orientation** vers une cardiopathie gauche ducto-dépendante devant cet état de choc sont le **délai** de quelques jours, voire de quelques semaines après la naissance, l'**hépatomégalie** attestant de l'origine cardiogénique du choc, la présence d'**anomalies auscultatoires** (souffle, galop), et une **cardiomégalie radiologique**. Une asymétrie des pouls fémoraux par rapport aux pouls huméraux fait suspecter une coarctation ou une hypoplasie, voire une interruption de l'arche aortique. Une désaturation associée signifie que le débit systémique est dépendant d'un shunt droite-gauche ductal. À la différence des cardiopathies cyanogènes sus-décrites, cette désaturation est le plus souvent modérée, non détectable cliniquement. Si cette cyanose est différentielle, c'est-à-dire qu'il y a une différence de saturation de plus de cinq points entre le membre supérieur droit et un membre inférieur, cela signifie que seul le débit systémique en aval du canal artériel est ducto-dépendant, en raison d'une anomalie obstructive de l'arche aortique sus-ductale (hypoplasie sévère de l'aorte horizontale ou interruption). À l'inverse, une désaturation égale aux quatre membres associée à l'état de choc est en faveur d'une ducto-dépendance de la totalité du débit systémique, y compris dans les gros troncs supra-aortiques, et oriente plutôt vers un obstacle gauche intracardiaque tel une sténose valvulaire aortique critique ou une hypoplasie ventriculaire gauche (figure 53.7). La présence d'une cyanose profonde cliniquement détectable, associée à l'état de choc, doit

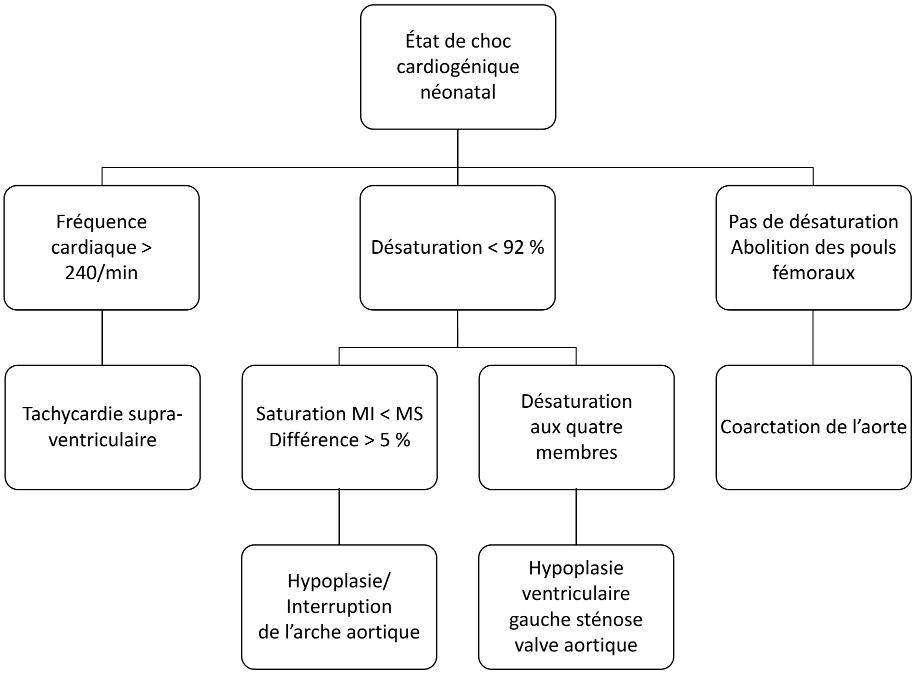


Figure 53.7

Algorithme diagnostique devant un état de choc cardiogénique néonatal.
MI : membre inférieur ; MS : membre supérieur.

faire évoquer un obstacle au remplissage des cavités gauches compliqué d'HTAP post-capillaire, comme on l'observe en cas d'hypoplasie du ventricule gauche avec foramen ovale restrictif (voir plus haut).

Le **principal diagnostic différentiel** de ces cardiopathies obstructives du cœur gauche en cas de choc cardiogénique néonatal est un **trouble du rythme** (voir chapitre 54), le plus souvent supra-ventriculaire. Le caractère non sinusal de la tachycardie est à suspecter en cas de fréquence cardiaque fixe, supérieure à 220 battements par minute. Un électrocardiogramme doit être pratiqué rapidement pour mettre en évidence l'arythmie et la réduire soit par traitement médical (injection intraveineuse d'un bolus d'adénosine), soit par choc électrique externe en cas d'échec ou de récidive rapide. Le pronostic ultérieur est excellent, la réduction du trouble du rythme entraînant une normalisation de la fonction myocardique.

La prise en charge

Le rétablissement de la perméabilité ductale associé à des mesures de réanimation est une urgence thérapeutique chez un nouveau-né en cas de suspicion clinique d'obstacle gauche décompensé. Une **perfusion intraveineuse de prostaglandines** à la dose de 0,05 mg/kg par minute doit être démarrée **sans attendre la confirmation échocardiographique du diagnostic**, de façon concomitante à l'organisation du transfert de l'enfant vers un centre de cardiologie pédiatrique. Il ne faut pas hésiter à administrer des prostaglandines **même si l'enfant est déjà âgé de plusieurs semaines**. En effet, même si les chances d'efficacité du traitement diminuent avec le délai écoulé depuis la fermeture du canal artériel, il est impossible de déterminer celui-ci avec précision.

L'amélioration de l'état hémodynamique de l'enfant et la réapparition des pouls permettent de juger de l'efficacité du traitement.

L'échocardiographie pratiquée après transfert permet de poser le diagnostic et de décider de la stratégie thérapeutique ultérieure. Si certaines cardiopathies sont accessibles à une chirurgie curatrice néonatale, telles que la coarctation de l'aorte et le syndrome de coarctation, d'autres ne peuvent être traitées que par une chirurgie palliative. Ainsi, la prise en charge chirurgicale de l'hypoplasie du ventricule gauche repose sur un programme palliatif de Norwood en trois étapes. Le premier temps, pratiqué en période néonatale, consiste à utiliser la partie proximale du tronc de l'artère pulmonaire pour reconstruire une voie d'éjection systémique, et à mettre en place un shunt systémico-pulmonaire pour assurer un débit dans la partie distale du tronc de l'artère pulmonaire.

La chirurgie des obstacles gauches décompensés n'est envisageable que si la prise en charge médicale a permis de

stabiliser l'état hémodynamique de l'enfant. Si celui-ci reste précaire (notamment en cas d'échec des prostaglandines), la levée de l'obstacle par voie percutanée (angioplastie de l'aorte ou valvuloplastie aortique) peut être salvatrice et permettre de passer un cap avant la chirurgie.

Le diagnostic anténatal

En cas de diagnostic anténatal de cardiopathie critique, en général au cours du deuxième trimestre, **la naissance doit être organisée dans un centre de cardiologie pédiatrique**. Le plus souvent, l'accouchement sera déclenché aux alentours du terme et, hors indication obstétricale, pourra avoir lieu par voie basse. La **présence d'un cardiopédiatre sur place est impérative en cas de TGV simple, hypoplasie ventriculaire gauche, ou RVPAT**, car l'hémodynamique peut être instable dès les premières minutes de vie si le foramen ovale est restrictif.

Conclusion

Les cardiopathies critiques non dépistées en anténatal se révèlent en période néonatale par une l'apparition brutale d'une cyanose, d'un état de choc, ou de l'association des deux. Leur diagnostic et leur prise en charge sont une urgence absolue et rien ne doit retarder le transfert vers un centre de cardiologie pédiatrique dès que le diagnostic est suspecté. En effet, le bas débit et/ou l'hypoxie prolongés entraînent un risque de séquelles à long terme alors que la plupart de ces cardiopathies sont aujourd'hui accessibles à une chirurgie curative ou à un geste de cathétérisme interventionnel.

Pour en savoir plus

Brooks PA, Penny DJ. Management of the sick neonate with suspected heart disease. Early Hum Dev 2008 ; 84 : 155–9.

Gournay V, Romefort B, Seguela PE. Management of the neonate with congenital heart disease. Arch Pediatr 2009 ; 16 : 631–3.

Johnson BA, Ades A. Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease. Clin Perinatol 2005 ; 32 : 921–46.

Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects : a population-based study. Heart 2012 ; 98 : 1667–73.

Chapitre 54

Troubles du rythme cardiaque et de la conduction chez le nouveau-né

A. Chantepie

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le rythme cardiaque normal du nouveau-né est sinusal et sa fréquence au repos varie de 70-80 pendant le sommeil à 140–160 battements par minute pendant l'éveil avec, lors des pleurs, des pics jusqu'à 200/min. Le risque d'insuffisance cardiaque existe chez les nouveau-nés en cas de tachycardie soutenue rapide à plus de 220 battements par minute, ou en cas de bradycardie extrême inférieure à 60 battements par minute.

Les tachycardies néonatales

Les tachycardies supra-ventriculaires, naissant au-dessus du faisceau de His, représentent **plus de 90 % des tachycardies du nouveau-né**. Il s'agit soit de tachycardies jonctionnelles répondant à un mécanisme de ré-entrée, soit de tachycardies atriales liées à un mécanisme de ré-entrée ou à un foyer automatique ectopique. Les caractéristiques générales sont :

- survenue le plus souvent sur un cœur sain ;
- détection fréquente avant la naissance ;
- prédominance masculine ;
- risque élevé d'insuffisance cardiaque ou de choc cardiogénique révélant le trouble du rythme. L'insuffisance cardiaque est due à une ischémie myocardique par hypoperfusion secondaire au raccourcissement de la diastole, phase pendant laquelle la perfusion du myocarde est normalement assurée.

La tachycardie supra-ventriculaire jonctionnelle par ré-entrée

C'est la variété principale de trouble du rythme rapide du nouveau-né. Le circuit de ré-entrée emprunte soit une voie intra-nodale, soit une voie accessoire auriculo-ventriculaire (faisceau de Kent) cachée ou apparente sur l'ECG en rythme sinusal sous forme d'une pré-excitation ventriculaire (figure 54.1) réalisant le syndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW). Les voies accessoires peuvent être associées à des malformations cardiaques : principalement anomalie d'Ebstein, double discordance et cardiopathies complexes. Apparaissant avant ou après la naissance, une tachycardie jonctionnelle soutenue de fréquence élevée, 280 à 300 battements par minute, est rapidement responsable d'insuffisance cardiaque congestive voire d'un choc cardiogénique. Le diagnostic repose sur la constatation d'une **tachycardie incomptable et sur l'analyse de l'ECG** (figure 54.2) : **tachycardie régulière à complexes QRS fins avec ondes P' non vues ou rétrogrades** ; en cas de doute diagnostique, des **manœuvres vagales** peuvent être réalisées afin de différencier les tachycardies auriculaires à conduction 1/1 des tachycardies jonctionnelles (tableau 54.1). Les **manœuvres physiques** (glace sur le visage, compression oculaire) sont peu efficaces chez le nouveau-né et il faut souvent recourir à **l'adénosine triphosphate** (Striadyne®) ou à l'**adénosine** (Krenosin®) : arrêt brusque de la tachycardie, souvent transitoire, si la tachycardie est de type jonctionnel après injection IV rapide (bolus) de 0,2 à 0,5 mg/kg d'adénosine triphosphate (dose maximum : 1 mg/kg), ou 0,1 à 0,3 mg/kg d'adénosine. Dans les tachycardies atriales, ce test vagal puissant permet de démasquer l'activité auriculaire. En cas de choc cardiogénique, le **choc électrique externe** de 1–2 joules/ kg permet de stopper temporairement la tachycardie. Le **traitement anti-arythmique préventif** des récidives repose en France sur l'amiodarone uniquement par voie orale (Cordarone® : 500 mg/m^2 par 24 heures pendant une semaine, puis 250 mg/m^2 par 24 heures en une prise),

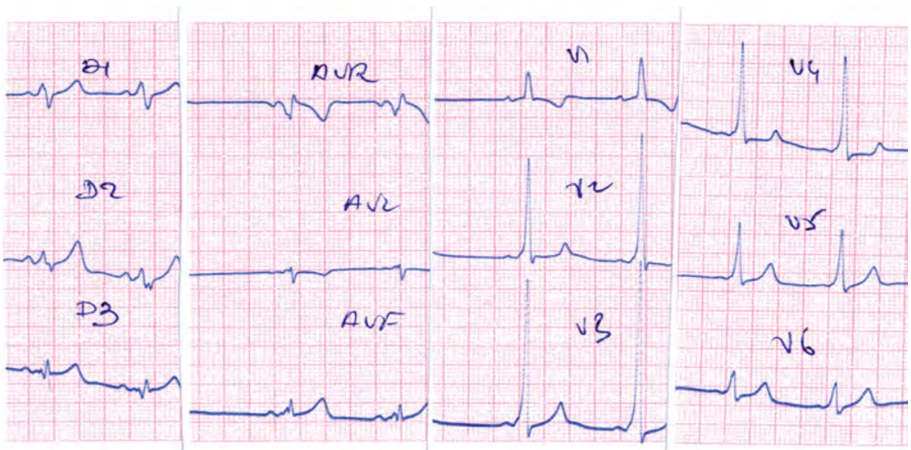


Figure 54.1
ECG montrant une pré-excitation ventriculaire avec onde delta caractéristique du syndrome de Wolf-Parkinson-White.

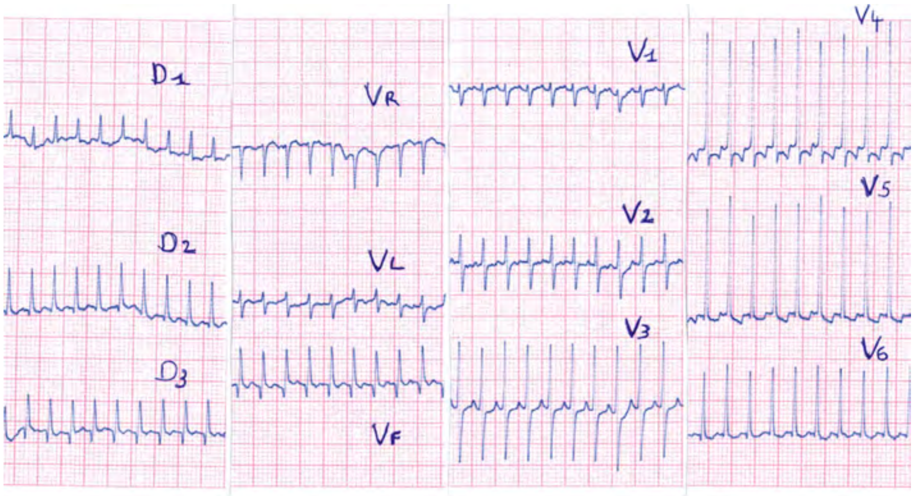
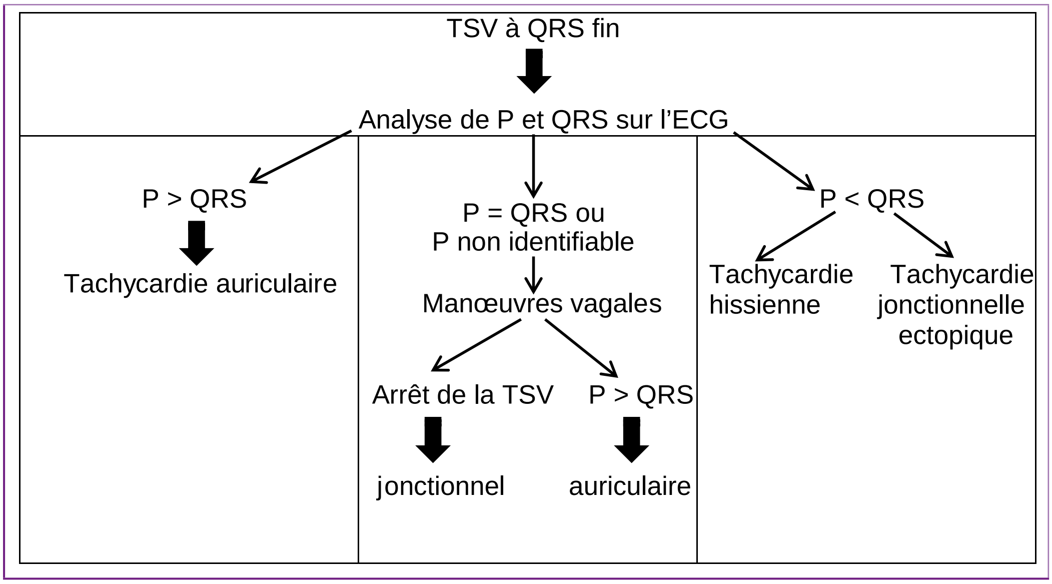


Figure 54.2
Tachycardie à QRS fins avec fréquence cardiaque à 300/min. Ondes P non visibles.

Tableau 54.1 **Algorithme diagnostique d'une tachycardie supra-ventriculaire avec des complexes QRS fins montrant l'intérêt de la stimulation vagale pour identifier le type de tachycardie.**



pour une durée de six mois à un an. L'amiodarone est d'une efficacité remarquable, mais nécessite une surveillance biologique de la TSH et des hormones thyroïdiennes du fait du risque (faible) d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. La digoxine (10 à 15 μg/kg par jour en deux ou trois prises) a une efficacité moindre et ne peut être prescrite qu'en l'absence de syndrome de WPW. Des récidives sont possibles plus tardivement, surtout s'il existe une voie accessoire.

Il existe un type plus rare de tachycardie jonctionnelle : **la tachycardie avec RP' long**. La ré-entrée empreinte une voie accessoire à conduction rétrograde lente se traduisant par une tachycardie **peu rapide** (fréquence 180 à 230 par minute) et des ondes P rétrogrades négatives en D2, D3, VF situées juste devant le complexe QRS suivant. La tachycardie à RP' long est difficile à régulariser avec le traitement anti-arythmique habituel et évolue sur un mode chronique, risquant de se compliquer de myocardiopathie dilatée.

Les tachycardies atriales

Elles sont plus rares mais sont aussi responsables d'insuffisance cardiaque en cas de tachycardie rapide ou soutenue.

Le flutter auriculaire

C'est une tachycardie par ré-entrée provoquant une activité atriale rapide à 400–480 battements par minute avec une conduction auriculo-ventriculaire (AV) 2/1 ou 3/1 ce qui permet de visualiser l'**aspect caractéristique des ondes P sur l'ECG en « dents de scie »** (figure 54.3). La stimulation auriculaire rapide par sonde œsophagienne ou la cardioversion sont des moyens efficaces pour arrêter un flutter mal toléré. L'amiodarone et la digoxine ont une bonne efficacité pour prévenir les récidives. Le pronostic est excellent car, en l'absence de cardiopathie associée, il n'y a pas de récidive après l'âge de six mois.

La tachycardie atriale chaotique

C'est un trouble du rythme particulier à la période néonatale. Il est dû à plusieurs foyers auriculaires ectopiques responsables d'une irrégularité incessante du rythme cardiaque avec un rythme sinusal entrecoupé d'extrasystoles auriculaires et d'épisodes soutenus de tachycardie irrégulière du type fibrillation auriculaire ou régulière de type flutter (figure 54.4). Ce trouble du rythme est généralement difficile à réduire, imposant un traitement anti-arythmique pendant quelques mois par amiodarone, digoxine ou bêta-bloquant si le rythme est rapide ou mal toléré. La guérison définitive est obtenue en général au cours des six premiers mois.

La tachycardie atriale ectopique

Elle se caractérise par un rythme régulier dont la fréquence n'est pas très rapide, 150 à 250 battements par minute, avec sur l'ECG deux types d'activité auriculaire possible : soit des ondes P négatives en D2, D3, VF avec conduction AV 1/1 ou 2/1, soit des ondes P de type sinusal avec parfois un espace PR long (figures 54.5a et 54.5b). Le traitement de la tachycardie atriale ectopique fait appel de façon isolée ou associée à l'amiodarone, la flécainide, et les bêta-bloquants, à la fois pour stopper la tachycardie et pour prévenir sa récidive ; en effet il s'agit d'une tachycardie chronique pendant plusieurs années qui risque de provoquer une myocardiopathie rythmique en l'absence de traitement efficace. Son évolution à long terme finit par être favorable, parfois au prix d'une ablation par radiofréquence.

Les tachycardies hissiennes et ventriculaires

Elles sont exceptionnelles en période néonatale mais sont à risque de collapsus et de mort subite.

La tachycardie hissienne

Elle est régulière, parfois très rapide, avec des complexes QRS fins et des ondes P sinusales moins nombreuses que les complexes QRS, spontanément ou après stimulation vagale. L'amiodarone est le traitement le plus efficace.

La tachycardie ventriculaire (TV) néonatale

Elle peut être idiopathique ou révéler une pathologie cardiaque ou métabolique : tumeur, myocardiopathie,

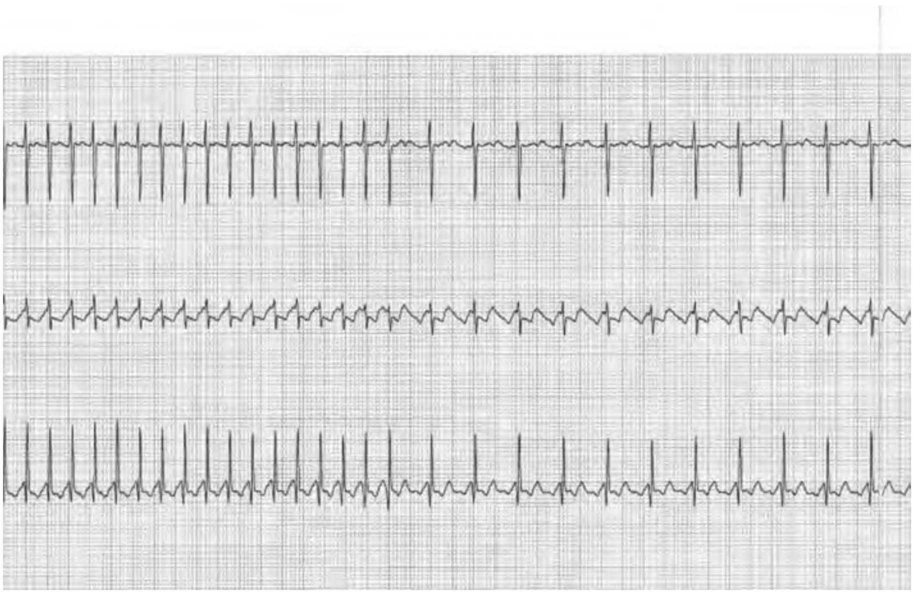


Figure 54.3

Flutter auriculaire très rapide avec conduction AV 1/1 dégradé en conduction 2/1 sous l'effet de la Striadyne. La dérivation D2 au centre montre l'aspect en « dents de scie ».

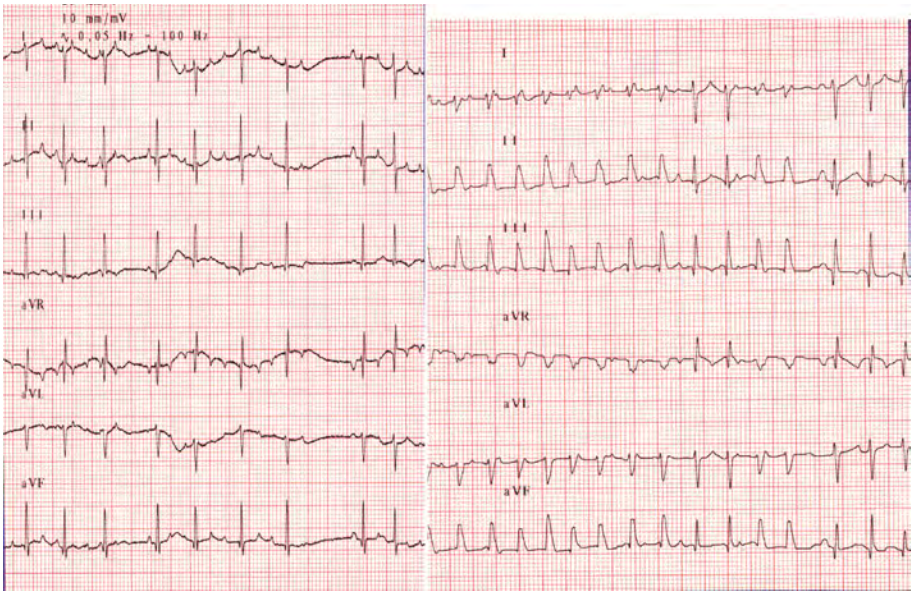


Figure 54.4

Tachycardie atriale chaotique.
À droite : ondes P rapides et irrégulières avec retour en rythme sinusal.
À gauche : tachycardie irrégulière avec complexes QRS larges alternant avec des complexes QRS fins.

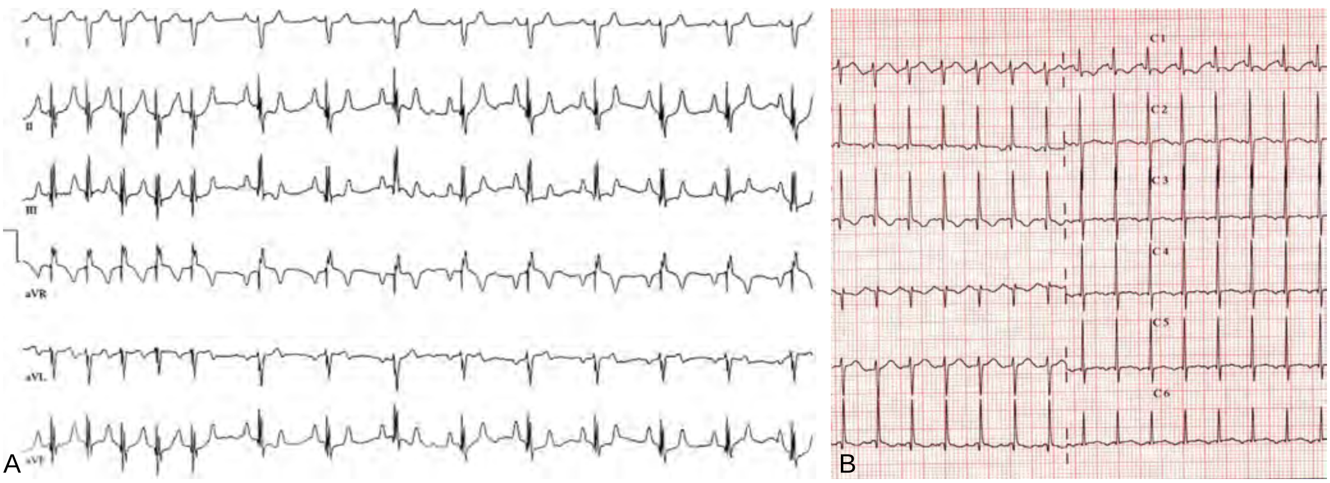


Figure 54.5

Tachycardie atriale ectopique : ***a.*** **avec conduction 1/1 passant ensuite en 2/1. Les ondes P sont positives en D2, D3,VF comme des ondes P sinusales ;** ***b.*** **régulière avec ondes P négatives en D2, D3, VF.**

myocardite, hyperkaliémie, anomalie de la bêta-oxydation. La forme polymorphe est la plus dangereuse et peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire; cette forme doit faire rechercher un allongement congénital de l'espace QT (LQT2 surtout) et un déficit de la bêta-oxydation. La TV monomorphe peut survenir par salves entrecoupées de rythme sinusal. Le diagnostic de TV est évoqué devant une **tachycardie avec complexes QRS larges** (figure 54.6) mais la **dissociation auriculo-ventriculaire, critère majeur du diagnostic**, est rarement évidente sur l'ECG de surface. De longs tracés ECG permettent parfois de repérer des complexes de fusion ou de capture caractéristiques de TV; l'analyse écho-cardiographique des battements auriculaires et ventriculaires permet le diagnostic de TV si la fréquence auriculaire est moindre que la fréquence ventriculaire spontanément ou après une injection d'adénosine (tableau 54.2). **L'amiodarone et les bêta-bloquants** sont les deux médicaments anti-arythmiques les plus efficaces pour régulariser

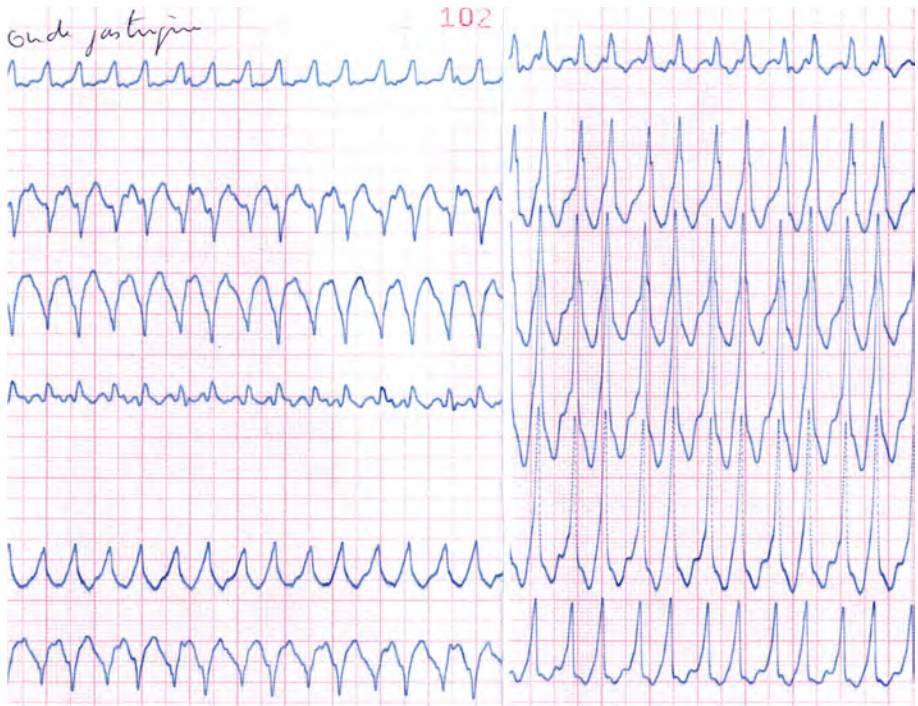


Figure 54.6
Tachycardie à complexes QRS larges évocatrice de tachycardie ventriculaire.

Tableau 54.2 Algorithme diagnostique d'une tachycardie à complexes QRS larges permettant de distinguer une tachycardie supra-ventriculaire avec bloc de branche d'une tachycardie ventriculaire.

Tachycardie à QRS larges → Analyse de P et QRS sur l'ECG		
P > QRS Tachycardie auriculaire	P = QRS ou non identifiables → Manœuvres vagales → Stop → jonctionnel ou → P > QRS → auriculaire ou → P < QRS → ventriculaire	P < QRS → Complexe de fusion ou capture → Tachycardie ventriculaire

une TV. Dans les formes graves ou mal tolérées, la réduction fait appel au **choc électrique** et au **sulfate de magnésium** par voie veineuse lente sans dépasser 0,30 g/kg.

Le rythme idio-ventriculaire accéléré (RIVA)

C'est une **forme de TV bénigne** du nouveau-né ; il se caractérise par des salves de tachycardie à complexes QRS larges dont la fréquence est légèrement supérieure à celle du rythme sinusal avec lequel le RIVA survient en alternance (figure 54.7). Une augmentation de la fréquence sinusale fait disparaître les salves à complexes larges. Le RIVA est bien toléré et disparaît en règle générale au bout de plusieurs semaines ou mois. Aucun traitement n'est nécessaire.



Figure 54.7

Rythme idio-ventriculaire accéléré chez un nouveau-né : lambeaux de tachycardie à complexes QRS larges entrecoupés de complexes sinusaux.

Bloc auriculo-ventriculaire complet congénital

Le bloc auriculo-ventriculaire complet (BAVC) congénital est rare, souvent découvert in utero actuellement. Le **risque d'insuffisance cardiaque** apparaît si la fréquence ventriculaire est inférieure à 60/min. Dans **10 % des cas** environ, le BAVC néonatal est **associé à une malformation cardiaque grave** type ventricule unique, discordance atrio-ventriculaire, canal atrio-ventriculaire, isomérisme gauche. Lorsqu'il est **isolé, le BAVC est dans 80 % des cas la conséquence d'une affection immunologique maternelle** (lupus, syndrome de Sjögren) par transmission des anticorps maternels de type SSA ou SSB au fœtus.

Le diagnostic électrique de BAVC est facile : dissociation complète des ondes P et des complexes QRS avec une fréquence ventriculaire plus lente que le rythme sinusal de l'enfant (figure 54.8).

Il existe un seul diagnostic différentiel : le BAV fonctionnel observé en cas de syndrome de QT long (figure 54.9).

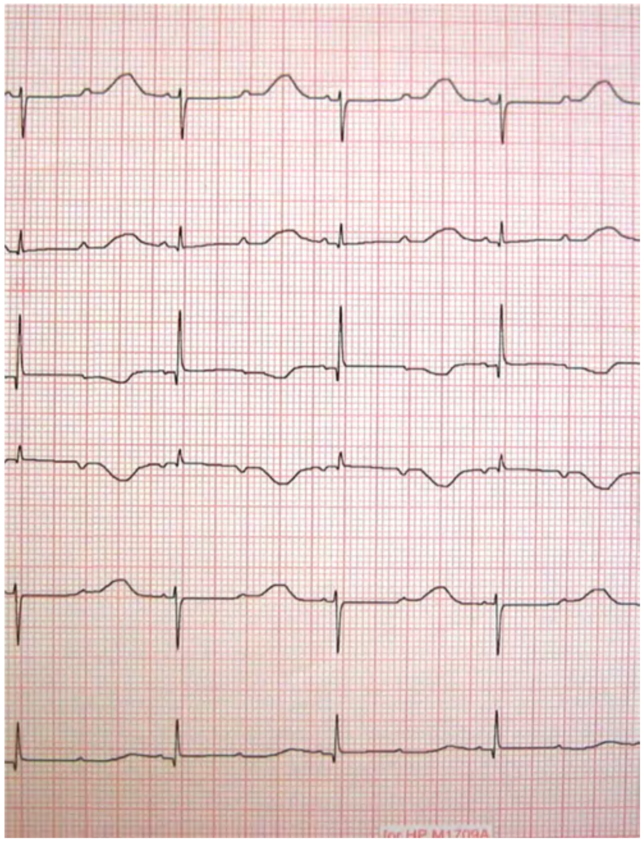


Figure 54.9

Dérivations périphériques montrant un bloc auriculo-ventriculaire fonctionnel 2/1 chez un nouveau-né atteint d'un syndrome de QT long.

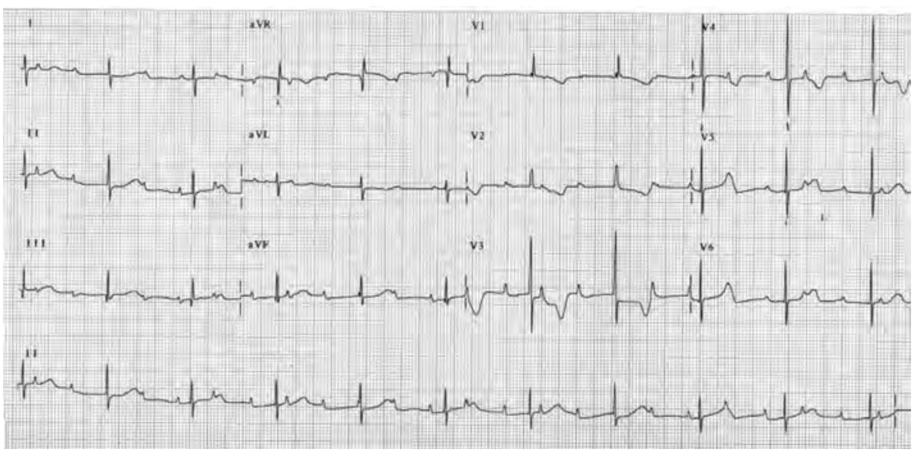


Figure 54.8

Bloc auriculo-ventriculaire complet avec bradycardie à 60/min, dissociation complète des ondes P et des complexes QRS fins.

Le pronostic du BAVC est très mauvais en cas de diagnostic prénatal précoce avant 20 SA, s'il est associé à une cardiopathie, s'il existe une insuffisance cardiaque prénatale sous forme d'anasarque fœto-placentaire ou si la fréquence ventriculaire est inférieure à 50/min. Dans les formes isolées, la mortalité pré et postnatale est plus élevée dans le BAVC immunologique que dans le BAVC non immunologique.

Après la naissance, le seul traitement efficace pour éviter l'insuffisance cardiaque et les syncopes est la stimulation cardiaque. En période néonatale, la stimulation cardiaque est indiquée dans les circonstances suivantes : symptômes cliniques, fréquence ventriculaire inférieure à 50/min, pauses de plus de 2,5 secondes, complexes QRS larges, QTc allongé (plus de 120 % de la normale), extrasystoles ventriculaires nombreuses. Environ un tiers des nouveau-nés atteints de BAVC ont besoin d'une stimulation cardiaque dans les dix premiers jours de vie.

Pour en savoir plus

Gilljam T, Jaeggi E, Gow RM. Neonatal supraventricular tachycardia : outcomes over 27-years periode at a single institution. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 1035–9.

Kachaner J, Villain E. Les troubles du rythme cardiaque de l'enfant. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2006.

Kothari DS, Skinner JR. Neonatal tachycardias:an update. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006 ; 91 : F136–44.

Chapitre 55

Entérocolite ulcéro-nécrosante

J.-C. Picaud

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est la plus fréquente des urgences digestives néonatales. C'est une pathologie inflammatoire du tube digestif, d'étiologie multifactorielle.

L'épidémiologie

Sa prévalence est de 3 à 5 %, mais elle est extrêmement variable selon l'âge gestationnel (AG) et le poids à la naissance (PN), pouvant toucher 10 à 15 % des enfants de PN inférieur à 1000 g. Elle est associée à une morbidité et à une mortalité élevée pouvant atteindre 15 à 40 % chez les enfants d'AG inférieur à 32 SA à la naissance. Le risque de décès d'un grand prématurité présentant une ECUN est multiplié par deux à 10 en fonction de l'importance de la prématurité.

L'ECUN de l'enfant prématuré concerne l'iléon terminal et le côlon proximal. Elle peut survenir à n'importe quel moment. Auparavant, elle apparaissait volontiers de façon assez précoce, mais les tableaux observés actuellement sont plutôt tardifs et peuvent présenter un aspect fulminant. Il est donc extrêmement important d'être vigilant, notamment chez les enfants qui sont les plus exposés en raison de facteurs de risque significatifs (tableau 55.1). Ainsi, tout enfant de PN inférieur à 1500 g ou d'AG inférieur à 32 SA à la naissance, qui présente un trouble digestif significatif, est a priori suspect d'ECUN jusqu'à preuve du contraire.

Tableau 55.1 Facteurs favorisants l'ECUN et mesures préventives.

Facteurs favorisants	Mesures préventives
Immaturité intestinale (fonction barrière, motilité)	Prévention de la prématurité Corticothérapie anténatale Alimentation entérale adaptée (voir ci-dessous)
Médicaments : anti-acides, antibiotiques, hemisuccinate d'hydrocortisone, AINS, médicaments hyperosmolaires	Limiter l'usage des traitements au strict nécessaire Limiter la durée des ATB au strict nécessaire Connaitre l'osmolarité des produits des médicaments per os Ne pas utiliser certains médicaments (anti-acides)
Alimentation entérale – Préparations pour enfants de faible poids à la naissance – Produits à osmolalité élevée – Alimentation duodénale – Retard au début de l'alimentation entérale – Augmentation rapide de la ration entérale	– Lait maternel – Éviter les laits à osmolalité élevée (> 400-450 mosm/l) – Alimentation gastrique – Début de l'alimentation entérale dès que possible, reposant sur une évaluation individualisée de la stabilité, notamment sur le plan hémodynamique* – Alimentation « trophique » initialement : 10–20 ml/kg par jour – Augmentation progressive de la ration (+ 10–20 ml/kg chaque jour) selon des modalités communes à toute l'équipe et reposant sur une évaluation individualisée de la tolérance digestive
Déséquilibre de la flore intestinale	Limiter les indications et la durée des ATB Probiotiques** Lait maternel
Hypoxie-ischémie : anoxo-ischémie périnatale, hypotension artérielle sévère, syndrome brady-apnéique sévère, restriction de croissance intra-utérine, Doppler fœtal anormal (flux diastolique artériel ombilical absent ou inversé), polyglobulie	Surveillance fœtale Surveillance per-partum Prise en charge adaptée en salle de naissance Soutien hémodynamique efficace Alimentation entérale adaptée (voir ci-dessus)
Transfusion	Limiter les transfusions au strict nécessaire (respect des seuils), éviter l'anémie sévère

* Absence d'hypotension artérielle nécessitant un traitement vasopresseur.

** Actuellement, aucun des probiotiques ayant démontré leur efficacité n'est disponible en France. Parmi les probiotiques disponibles sur le marché, pour d'autres indications, aucun n'a reçu l'AMM pour la prévention de l'ECUN chez l'enfant prématuré.

L'ECUN peut survenir exceptionnellement chez l'enfant né à terme (0,06 à 0,07 pour 1000 naissances). Elle présente en général une gravité locale significative, mais une moindre gravité générale et le pronostic vital est donc meilleur. Elle concerne souvent le côlon et survient très tôt, dès les premiers jours de vie. Elle est principalement en rapport avec une ischémie/hypoxie mésentérique. Les facteurs de risque sont donc la restriction de croissance intra-utérine, la polyglobulie, l'anoxo-ischémie périnatale, les cardiopathies cyanogènes. Cependant, dans 40 % des cas il n'y a aucun facteur de risque retrouvé. Face à une ECUN chez l'enfant à terme, il est important d'éliminer une **aganglionose (maladie de Hirschsprung**).

Les facteurs favorisants, les complications

L'ECUN correspond à une inflammation localisée ou étendue du tube digestif pouvant aller jusqu'à la nécrose de la muqueuse intestinale, puis éventuellement, à la perforation de l'intestin. Elle correspond à une réponse inflammatoire excessive à un déséquilibre du microbiote intestinal survenant dans un intestin immature, c'est-à-dire dont la motilité est désorganisée, la fonction barrière de la muqueuse partiellement inefficace et la vascularisation incomplètement développée.

Dans ce contexte, certaines modalités d'alimentation, certaines complications de la prématurité et certaines thérapeutiques nécessaires à la prise en charge peuvent favoriser la survenue d'une ECUN. Ainsi, la présence d'un **canal artériel** significatif peut altérer la qualité du flux mésentérique et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** qui sont utilisés pour accélérer la fermeture du canal artériel, peuvent avoir des effets adverses au niveau intestinal. Par ailleurs, ces enfants présentent souvent une anémie qui peut nécessiter une **transfusion**. Certains cas d'entérocolites ont été décrits après l'administration de transfusion chez des enfants alimentés, mais les stratégies de prévention de l'ECUN qui reposent sur la suspension de l'alimentation entérale pendant la transfusion n'ont pas démontré leur efficacité. Il n'y a pas de consensus pour recommander un arrêt ou une stabilisation de l'alimentation entérale chez un enfant qui présente un canal artériel en cours de traitement ou une transfusion. Il en va de même pour le **cathétérisme artériel ombilical** : certaines équipes enlèvent le cathéter à partir du moment où l'alimentation entérale est débutée, car il est susceptible de perturber le flux mésentérique, sans qu'il y ait de preuve que ceci réduise l'ECUN.

Tableau 55.2 Complications de l'ECUN.

Pronostic à court terme : vital – altération hémodynamique (choc, réouverture canal artériel) – septicémie à point de départ digestif (bacilles gram négatifs, anaérobies) – complications neurologiques (HIV, LMPV) – nécrose intestinale étendue (acidose, hyperkaliémie ± troubles du rythme)
Pronostic à moyen terme : fonctionnel – tolérance de l'alimentation entérale – croissance – sténose cicatricielle (deux-six semaines) – cholestase
Pronostic à long terme : fonctionnel et développemental – Troubles digestifs, dépendance d'une alimentation parenterale prolongée et défaut de croissance (si résection intestinale étendue) – Anomalies du développement neurocognitif (ECUN chirurgicales ++) – Occlusion sur bride (± volvulus de grêle)

HIV : hémorragie intra-ventriculaire, LMPV : leucomalacie périventriculaire

Les complications de l'entérocolite vont initialement altérer le pronostic vital puis le pronostic fonctionnel de l'enfant (tableau 55.2).

Le diagnostic de l'ECUN

L'ECUN se présente le plus souvent de façon aiguë. L'âge de survenue est inversement proportionnel à l'âge gestationnel à la naissance. Le diagnostic d'ECUN repose sur des arguments cliniques, radiologiques et biologiques.

À la phase initiale, il est impossible de prédire le pronostic vital et fonctionnel car l'évolution est la sévérité de l'état de l'inflammation du tube digestif sont imprévisibles. Cette incertitude, ainsi que la gravité potentielle de l'ECUN, doivent inciter à informer complètement et régulièrement les parents tout au long de l'évolution de cette complication. Elle sera d'autant mieux acceptée que la possibilité que des troubles digestifs plus ou moins sévères surviennent en cours d'hospitalisation aura été évoquée en début de séjour avec les parents.

La clinique

Le diagnostic clinique repose sur l'anamnèse et l'examen physique. L'ECUN survient **dans plus de 90 % des cas chez des enfants qui reçoivent une alimentation entérale**. Il est

important de préciser le **contexte de survenue**, notamment si cette ECUN est advenue après l'introduction de protéines du lait de vache. Par ailleurs, il faut apprécier l'évolution d'intolérance digestive (régurgitations, résidus, vomissements) dans les jours et les heures précédant la survenue de l'ECUN. L'examen clinique permet l'analyse de l'état général de l'enfant qui peut être **agité ou apathique** initialement. Ces deux comportements peuvent être en rapport avec une **douleur** importante qu'il faut prendre en charge de façon adaptée. Le début de l'ECUN peut être marqué par un **syndrome brady-apnéique ou une instabilité thermique**. L'inspection doit permettre d'évaluer l'existence d'une **distension abdominale** et son importance, d'apprécier **l'aspect inflammatoire ou non de la paroi abdominale**, ainsi que la présence éventuelle d'une circulation collatérale. Si le tableau initial est celui d'une **rectorragie**, l'aspect des selles sera examiné afin d'évaluer s'il ne s'agit pas de sang non mélangé aux selles, qui peut faire évoquer une fissure anale, fréquente chez l'enfant prématuré. La **palpation abdominale** permettra d'évaluer la **sensibilité** de l'abdomen, on recherchera une zone plus particulièrement sensible ou la **perception d'une masse** (amas d'anses intestinales), d'une **défense abdominale ou d'un plastron**. Cet examen évaluera **l'état hémodynamique** de l'enfant (pression artérielle, fréquence cardiaque, temps de recoloration cutanée).

Les examens complémentaires

L'imagerie

L'abdomen sans préparation (ASP) est essentiel au diagnostic d'ECUN et permettra d'apprécier l'existence de signes typiques de l'ECUN mais aussi de suivre l'évolution radiologique.

Au début, il peut s'agir d'une simple répartition anormale des opacités aériques intestinales. Mais aussi **d'anses intestinales dilatées et fixées (anse « sentinelle »)**, voire du signe pathognomique d'ECUN : la **pneumatose intestinale** (figure 55.1). Il peut s'agir d'une pneumatose intestinale (présence d'air dans la paroi de l'intestin) qui se présente sous la forme d'opacités linéaires fines. Lorsque le gaz est absorbé dans la circulation mésentérique, il peut donner lieu à un aspect de pneumatose portale (air dans les veines portes). Lorsque l'intestin est perforé, l'aspect est celui d'un **pneumopéritoine** plus ou moins diffus dont le diagnostic peut être facilité par la réalisation d'un cliché de profil.

L'échographie Doppler abdominale est un examen de plus en plus utilisé car elle permet d'identifier la présence d'une pneumatose, d'un épanchement autour des anses intestinales, d'un magma dense intestinal. Cependant,

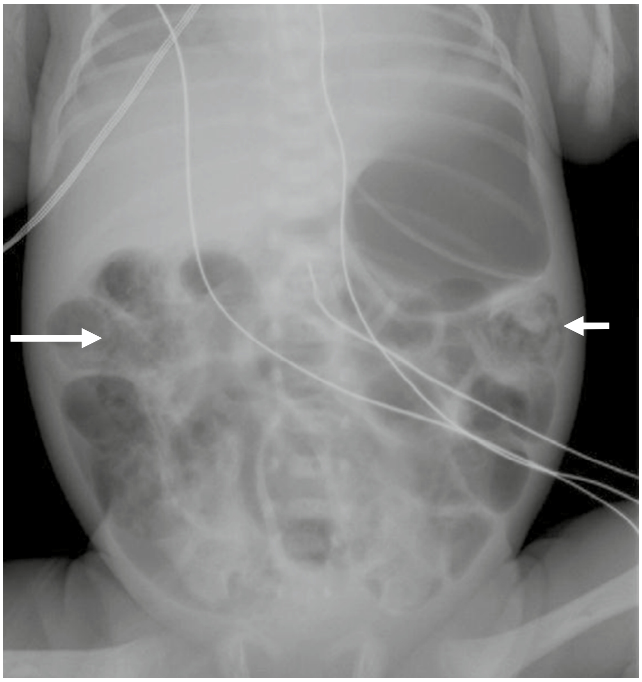


Figure 55.1

Aspect radiologique (abdomen sans préparation) de pneumatose intestinale.

cet examen reste opérateur dépendant et n'est donc pas universellement utilisé et intégré dans les schémas de prise en charge. En fonction des compétences de l'équipe radiologique, cet examen peut être utilement utilisé lors du diagnostic ou du suivi de l'ECUN.

La biologie

Il n'y a pas de signe spécifique de l'ECUN. L'enfant peut présenter des hyperglycémies, des troubles ioniques et des modifications des paramètres hématologiques ou inflammatoires.

Ainsi, on peut observer une augmentation de la protéine C réactive (CRP), mais elle est bien souvent normale au tout début de l'ECUN puis augmentera dans les heures et les jours suivants. **L'importance de l'élévation de la CRP ainsi que la durée de persistance alors élevée de la CRP, sont des indicateurs importants** de l'intensité du syndrome inflammatoire. L'ionogramme sanguin peut mettre en évidence une hyperkaliémie ou une acidose métabolique dans les situations où il existe une nécrose intestinale étendue. Par ailleurs, il peut y avoir une hyperleucocytose ou une neutropénie, mais aussi une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Si ces signes biologiques ne sont pas spécifiques, leur suivi permettra d'adapter la thérapeutique symptomatique et ainsi de limiter le risque de complication infectieuse ou hémorragique.

Le diagnostic différentiel

D'autres pathologies peuvent se présenter comme une ECUN. **La perforation intestinale spontanée** survient précocement (deux premières semaines de vie), chez les très grands prématurés et est favorisée par certains médicaments tels que l'hémisuccinate d'hydrocortisone et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, surtout quand ils sont associés. L'atteinte est le plus souvent iléale. **L'atteinte est très localisée, « à l'emporte-pièce »** et il ne s'agit pas d'une atteinte inflammatoire majeure comme dans l'ECUN.

L'allergie aux protéines du lait de vache est en théorie très rare car le système immunitaire est encore peu développé chez ces patients, mais en pratique la survenue de troubles digestifs (rectorragie isolée le plus souvent) après l'introduction de protéines du lait de vache n'est pas rare et fait évoquer cette hypothèse. L'anamnèse est importante car il n'y a aucun moyen examen para-clinique fiable permettant de confirmer le diagnostic. Pourtant, il faudra en tenir compte au moment de décider comment réalimenter l'enfant.

L'aganglionose intestinale (maladie de Hirschsprung) est très rare chez l'enfant prématuré, mais peut exister, induisant une occlusion intestinale avec un dysmicrobisme qui favorise la survenue d'une ECUN.

La prise en charge de l'ECUN

Elle s'inscrit dans le cadre d'une **collaboration médico-chirurgicale**.

Le traitement médical

Le traitement médical est urgent. Il repose sur la **mise au repos du tube digestif dès les premiers symptômes** (arrêt de l'alimentation entérale et mise en place d'une sonde naso-gastrique en siphonage) et sur l'instauration d'un **traitement antalgique** de niveau adapté. Par ailleurs, le traitement sera adapté en fonction de la gravité de la situation initiale et de son évolution (tableau 55.3). Il repose sur la mise en place d'une **assistance ventilatoire adaptée si nécessaire** ainsi que d'un **soutien hémodynamique, hydro-électrolytique** et visant à limiter le **risque d'hémorragie** (transfusion plaquettaire, plasma frais congelé) ou **infectieux** (**antibiothérapie adaptée**). Il n'y a pas de consensus actuellement sur l'antibiothérapie empirique à instaurer en cas d'ECUN.

L'équipe chirurgicale sera alertée dès que l'ECUN est considérée comme significative (stade supérieure ou égale à II) et les modalités de prise en charge seront discutées au cas par cas. La stratégie de prise en charge est schématisée dans la figure 55.2.

Le traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de **perforation** avérée ou fortement suspectée. Il peut s'avérer nécessaire en cas de **non-amélioration sous traitement médical** bien conduit ou en cas d'**aggravation secondaire**. Il ne pourra être proposé que si l'état clinique est suffisamment stable, d'où l'importance de la qualité de la prise en charge médicale initiale.

Les **principes généraux du traitement chirurgical** sont admis par tous : enlever l'intestin nécrosé et contrôler l'infection intra-abdominale, tout en préservant la plus grande longueur possible d'intestin. En effet, l'évolution sera plus compliquée lorsque la résection est étendue (supérieure à 20 cm) ou comprend la valvule iléo-caecale. Quoi qu'il en soit, il existe plusieurs options qui permettent d'atteindre ces objectifs mais il n'y a pas de consensus actuel. Parmi les gestes chirurgicaux envisageables, on relève la ponction évacuatrice à l'aiguille, le drainage péritonéal, la laparotomie avec mise en place d'une stomie d'attente et laparotomie avec anastomose primaire après résection. Le drainage péritonéal a été proposé initialement pour stabiliser l'enfant, en attendant la possibilité de réaliser un traitement chirurgical définitif à type de résection-anastomose. Un certain nombre d'enfants ayant récupéré une fonction intestinale normale sans autre intervention chirurgicale, ce traitement a été proposé comme une alternative à la laparotomie, mais dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure sur la pertinence de cette stratégie. On sait que les trois quarts des enfants qui bénéficieront d'un drainage péritonéal, auront ultérieurement besoin d'une laparotomie.

La stratégie de traitement

La stratégie consiste donc à **mettre en place un traitement médical adapté** et, **lorsqu'il existe une évolution péjorative** (stade II n'évoluant pas sous traitement médical complet, stade III), **l'intervention chirurgicale** doit être effectuée en fonction de l'état clinique de l'enfant. Lorsque l'état de l'enfant ne permet pas une laparotomie, le drainage péritonéal peut être proposé sous réserve d'une surveillance stricte et d'une re-discussion de l'indication chirurgicale dès que l'enfant est stabilisé. La réalisation d'une laparotomie avec nettoyage péritonéal, résection des anses nécrosées et

Tableau 55.3 Diagnostic et prise en charge de l'ECUN, selon la gravité (classification de Bell modifiée (Walsh 1986).

Stade	Signes cliniques et radiologiques	Prise en charge
Ia	Signes généraux : enfant « fatigué », bradycardies, apnées, instabilité thermique Signes digestifs : résidus, vomissements, distension abdominale Signes biologiques : bilan normal Signes radiologiques : ASP normal ou simple dilatation des anses	Surveillance accrue de la tolérance digestive En fonction de l'évolution, décider de continuer à augmenter prudemment, stabiliser ou suspendre l'alimentation entérale
Ib	Signes généraux : idem Ia Signes digestifs : idem + **Rectorragies** Signes biologiques : idem Ia Signes radiologiques : idem Ia	Surveillance de la tolérance digestive ± Suspension de l'alimentation entérale Bilan infectieux et ATB, à arrêter après 48 heures si bilan négatif : CRP normale et hémocultures négatives.
IIa	Signes généraux : idem Ib Signes digestifs : idem Ib + absence de bruits intestinaux Signes biologiques : bilan normal Signes radiologiques : distension des anses, iléus, **pneumatose intestinale**	Suspension de l'alimentation entérale SNG en siphonage Surveillance répétée clinique et radiologique (ASP face et profil)/6 à 8 heures Alerter l'équipe chirurgicale Antibiotiques couvrant les germes gram positif, gram négatif et anaérobies, pour une durée de 7 à 10 jours si sepsis confirmé Évaluation de la douleur et traitement adapté
IIb	Signes généraux : idem IIa + acidose et thrombopénie modérées Signes digestifs : distension abdominale marquée, paroi inflammatoire Signes biologiques : acidose métabolique, hyponatrémie, thrombopénie Signes radiologiques : idem IIa **+ pneumatose portale**	Idem + traitement symptomatique de soutien : – ventilation assistée adaptée – inotropes, remplissage vasculaire – apports hydro-électrolytiques appropriés – correction de CIVD, thrombopénie
IIIa	Signes généraux : idem IIb + choc, apnées-bradycardies sévères, Signes digestifs : idem IIb + signes de **péritonite**, distension abdominale majeure Signes biologiques : acidose mixte sévère, CIVD, neutropénie, ↑ CRP Signes radiologiques : idem IIb + ascite	Idem ± chirurgie (drain péritonéal, stomie en zone saine)
IIIb	Signes généraux : idem IIIa Signes digestifs : idem IIIa Signes biologiques : idem IIIa Signes radiologiques : idem IIb **+ Pneumopéritoine**	Idem + chirurgie urgente

mise en place d'une stomie permettant d'attendre la cicatrisation et que l'enfant grandisse, est une solution fréquente. Elle permettra d'attendre le meilleur moment pour rétablir la continuité intestinale.

Lorsque l'évolution est favorable sous traitement médical, il est important de bien connaître la possibilité d'une **sténose intestinale cicatricielle** qui peut se constituer plus ou moins rapidement, deux à six semaines après l'épisode initial. Ainsi, il est impératif, **pour toute entérocolite de grade supérieur ou égal à 2, d'effectuer un lavement opaque six semaines après l'épisode initial**. Cela ne doit pas retarder la reprise de l'alimentation, qui est en général possible huit à 10 jours après l'épisode initial qui se fera sous surveillance stricte de la tolérance digestive. Si cette tolérance digestive est satisfaisante, l'enfant pourra être alimenté jusqu'à ration complète en attendant son lavement de contrôle. Dans le cas contraire, en cas de récidive d'un tableau d'occlusion digestive, le lavement opaque sera anticipé.

La **reprise de l'alimentation** chez un enfant qui a présenté une entérocolite ulcéro-nécrosante, ne fait l'objet

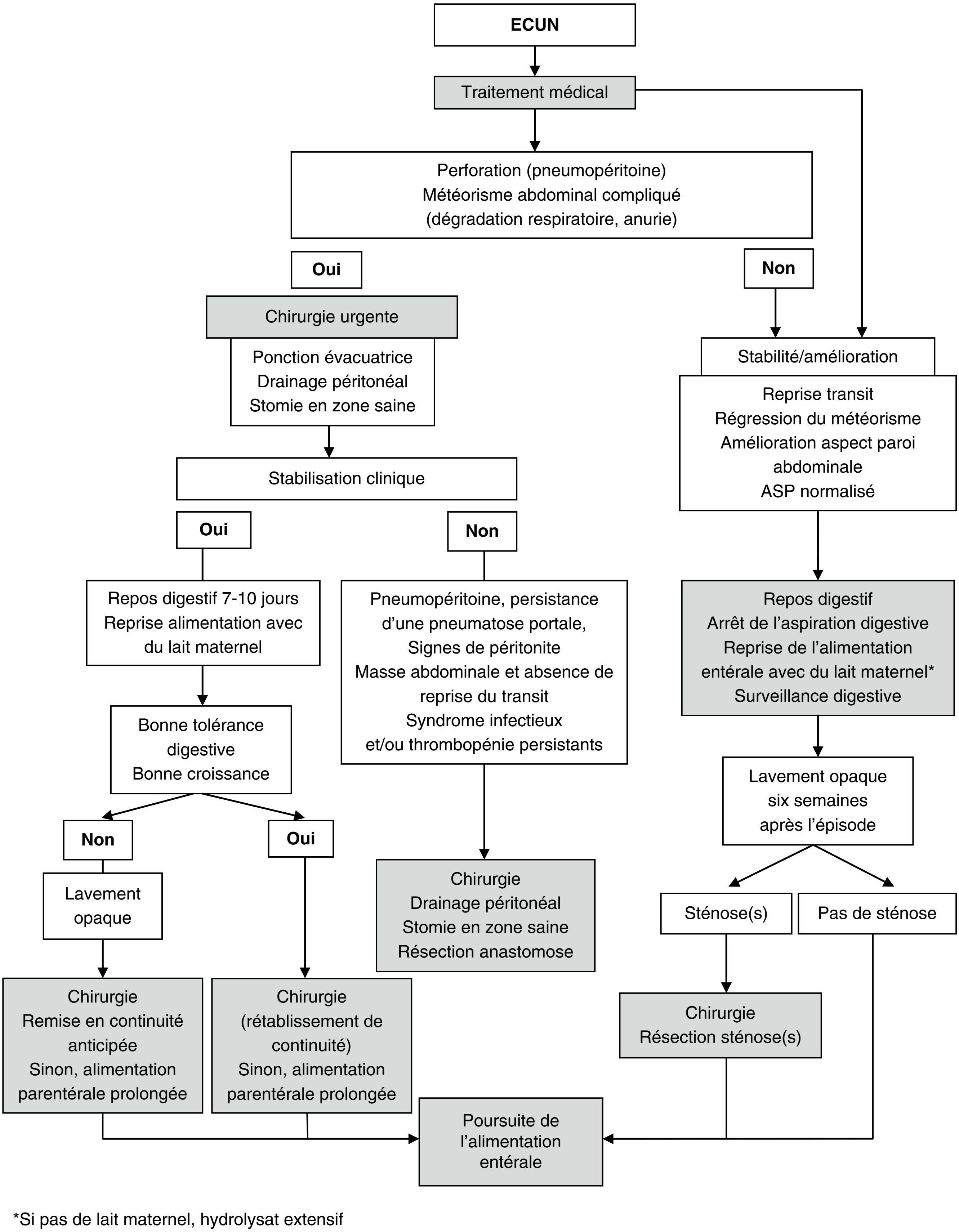


Figure 55.2

Stratégie médico-chirurgicale en cas d'ECUN.

d'aucun consensus. Cependant, il est souhaitable d'utiliser le lait maternel non fortifié initialement jusqu'à ce que l'enfant tolère une ration complète (160 ml/kg par jour) permettant de couvrir ses besoins nutritionnel et d'apporter des facteurs de croissance utiles dans ce contexte. Si la mère n'a pas de lait, il est souhaitable de donner du lait du lactarium. Aucune étude ne démontre l'intérêt d'utiliser de l'hydrolysat extensif en reprise d'alimentation après une ECUN, d'autant plus qu'il s'agit de dérivés de préparations pour nourrissons à base de lait de vache qui ne couvrent donc pas du tout les besoins de l'enfant prématuré. En revanche, ces hydrolysats extensifs peuvent trouver une indication si, après la phase initiale de réalimentation avec du lait maternel, la mère n'a pas assez ou plus du tout de lait, et qu'il faut utiliser une préparation à base de lait de vache. Dans cette situation, si le tableau d'entérocolite ulcéro-nécrosante est survenu dans un contexte évocateur d'allergie aux protéines du lait de vache, il peut être envisagé d'utiliser un hydrolysat extensifs de protéines.

Au total, l'ECUN est une pathologie relativement rare, mais qui peut être particulièrement sévère à court et long terme. C'est une pathologie multifactorielle et il n'est donc possible de la prévenir qu'en développant une stratégie concertée visant à limiter les facteurs de risque connus à ce jour.

Pour en savoir plus

Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. Clin Perinatol 2013 ; 40 : 69–78.

Downard CD, Renaud E, St Peter SD, et al. 2012 American Pediatric Surgical Association Outcomes Clinical Trials Committee. Treatment of necrotizing enterocolitis : an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. J Pediatr Surg 2012 ; 47 : 2111–22.

Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. J Pediatr Surg 2009 ; 44 : 1072–5.

Gordon PV, Attridge JT. Intestinal perforations in very low birth weight infants : timing may be more important than you think. J Perinatol 2005 ; 25 : 561–2.

Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis : prevention, treatment, and outcome. J Pediatr Surg 2013 ; 48 : 2359–67.

Huda S, Chaudhery S, Ibrahim H, Pramanik A. Neonatal necrotizing enterocolitis : clinical challenges, pathophysiology and management. Pathophysiology 2014 ; 21 : 3–12.

Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis : a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 ; 90 : F147–51.

Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 4 : CD002971.

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis : treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986 ; 33 : 179–201.

Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants : an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. J Pediatr Surg 2012 ; 47 : 241–8.

Chapitre 56

Hémorragie digestive en réanimation néonatale

E. Jourdes, J.-C. Picaud

PLAN DU CHAPITRE

Généralités

L'hémorragie digestive haute correspond à tout saignement dont l'origine se situe en amont de l'angle de Treitz. Elle peut s'extérioriser sous forme d'hématémèse, de méléna, ou bien par des rectorragies en cas de saignement abondant chez un nouveau-né au transit rapide.

L'hémorragie digestive basse prend son origine en aval de l'angle de Treitz, et se révèle en général par des rectorragies.

En réanimation néonatale, les hémorragies digestives peu abondantes sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent révéler une pathologie sévère, telle que l'entérocolite ulcéro-nécrosante (voir chapitre précédent). L'orientation rapide du diagnostic vers une affection bénigne ou vers une pathologie sévère nécessitant des mesures urgentes, constitue l'enjeu de la prise en charge.

La conduite à tenir devant une hémorragie digestive

L'évaluation de la tolérance

L'examen clinique recherche des signes de mauvaise tolérance :

- signes d'anémie aiguë ;
- pâleur, changement de teint ;
- signes de choc hypovolémique : tachycardie, allongement du temps de recoloration cutanée, hypotension, oligurie ;
- difficultés respiratoires ;
- instabilité thermique ;
- évaluation de la douleur.

Les signes d'occlusion digestive seront recherchés :

- ballonnement abdominal, augmentation du périmètre abdominal, modification de l'abdomen ;
- résidus gastriques bilieux, augmentation du volume des résidus gastriques ;
- vomissements.

Les examens complémentaires de première intention en cas de signes de gravité

En cas de signes de gravité, il convient de pratiquer les examens complémentaires suivants :

- NFS : à la recherche d'une anémie aiguë, d'une thrombopénie, d'une hyperleucocytose ;
- ionogramme sanguin, urémie. Une élévation de l'urée sanguine pourrait traduire un saignement important dans la lumière digestive ;
- bilan de coagulation ;
- bilan infectieux : CRP, PCT, hémocultures aérobie et anaérobie ;
- ASP de face à la recherche d'une pneumatose digestive, de signes de volvulus du grêle. Un ASP de profil avec rayons horizontaux pourra être réalisé en cas de suspicion de pneumopéritoine.

L'hémorragie digestive haute

Les données épidémiologiques concernant l'incidence de l'hémorragie digestive haute sont limitées à la population pédiatrique en unité de soins intensifs et rapportent une incidence de 6,4 %.

La démarche diagnostique

Éliminer un diagnostic différentiel

L'extériorisation de **sang maternel dégluti** constitue le principal diagnostic différentiel. Le contexte est évocateur : accouchement traumatique, liquide amniotique sanglant, lésions mamelonnaires chez la mère d'un enfant allaité au sein. Les signes de gravités sont absents.

Le diagnostic pourra être confirmé par identification de l'hémoglobine maternelle dans le sang extériorisé par une électrophorèse de l'hémoglobine ou un groupage.

Des sécrétions hémorragiques qui proviennent de la sphère ORL (intubation traumatique) ou respiratoire (hémorragie broncho alvéolaire) seront différenciées de l'hématémèse.

Le diagnostic étiologique

Les causes spécifiques au nouveau-né sont les suivantes :

- **lésions œsophagiennes traumatiques**. Des lésions œsophagiennes traumatiques peuvent se rencontrer en cas d'aspiration traumatique en salle de naissance, ou lors de la mise en place d'une sonde naso-gastrique. Elles sont plus fréquentes chez le nouveau-né prématuré. ;
- **œsophagite et gastrite « de stress »**. La production d'acide gastrique débute rapidement après la naissance et pourrait contribuer à la physiopathologie des ulcères de stress, décrits comme une entité chez le nouveau-né hospitalisé en unités de soins intensifs. Les facteurs de

risque identifiés sont l'asphyxie périnatale, le syndrome de détresse respiratoire, l'infection ;

- **ulcère gastro-duodénal ;**
- **coagulopathies**, maladies métaboliques induisant une insuffisance hépatocellulaire, coagulopathies associées aux infections sévères ;
- **anomalie vasculaire** : hémangiome gastro-intestinal ;
- **syndrome hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K** ;
- **thérapeutiques maternelles, toxiques :** aspirine, AINS, phénobarbital, cocaïne ;
- **causes rares** : tératome gastrique, ulcère de Dieulafoy, tissu pancréatique ectopique dans l'estomac.

Quelle est la place de l'endoscopie digestive haute ?

La place de l'endoscopie n'est pas codifiée chez l'enfant prématuré. La plupart des hémorragies digestives hautes sont bénignes et ne nécessitent pas d'examen endoscopique. L'endoscopie trouve sa place en cas d'hémorragie sévère requérant une transfusion sanguine, en cas d'hémorragie récurrente ou persistante inexpliquée. Les signes d'œsogastrite constituent la majorité des lésions endoscopiques identifiées chez le nouveau-né présentant une hémorragie digestive haute.

La prise en charge des hémorragies digestives hautes en réanimation néonatale

La prise en charge commune de l'hémorragie digestive haute comprend :

- la correction d'un état de choc en présence de signes de gravité ;
- la correction d'une anémie, de troubles de la coagulation ;
- la mise à jeun ;
- la mise en place d'une perfusion avec nutrition parentérale ;
- la mise en place d'une sonde naso-gastrique siliconée de bon calibre permettant la surveillance des pertes sanguines ;
- en fonction de l'étiologie :
  - un traitement par anti-H2, la ranitidine n'est pas conseillée chez l'enfant prématuré en raison du risque d'entérocolite rapporté dans cette population,
  - un traitement par inhibiteur de la pompe à proton sera débuté (oméprazole 1 mg/kg par jour),
  - une injection de vitamine K : 2 mg en IV lent.

L'hémorragie digestive basse

L'hémorragie digestive basse est une situation fréquente en réanimation néonatale (figure 56.1).

L'incidence des rectorragies isolées chez le prématuré serait de 1,8 à 3,7 pour 1000 nouveau-nés.

Si les rectorragies sont le plus souvent bénignes, elles peuvent révéler une pathologie sévère, telle que l'entérocolite ulcéro-nécrosante (voir chapitre précédent).

La démarche diagnostique

L'hémorragie digestive basse se révèle par des rectorragies. **L'abondance du sang extériorisé ne préjuge pas de la gravité de la cause**. Si la rectorragie est incertaine, un test Hémoccult® peut aider à confirmer la présence de sang dans les selles.

Le diagnostic différentiel

Du sang maternel dégluti (qui pourra être détecté par le test d'Apt) ainsi qu'une hémorragie digestive haute peuvent s'extérioriser sous forme de rectorragie chez un enfant au transit d'autant plus rapide que la présence de sang elle-même accélère le transit ou lorsque l'hémorragie est importante.

Le diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique est orienté par les signes de gravité.

En présence de signes d'instabilité, deux diagnostics sont à évoquer en priorité :

- **L'entérocolite ulcéro-nécrosante** (voir chapitre précédent).

Le tableau clinique comporte des signes de gravités, un syndrome occlusif ou sub-occlusif et survient dans un contexte de prématurité, de retard de croissance intra-utérin ou d'asphyxie périnatale.

L'ASP permet le diagnostic par la mise en évidence d'une pneumatose pariétale, associée ou non à une pneumatose portale.

- **Le volvulus du grêle**

Les signes de choc et la distension abdominale sont au premier plan, les rectorragies sont souvent plus tardives.

L'ASP retrouve une occlusion intestinale haute. L'échographie abdominale ne doit pas retarder la prise en charge. Si elle est réalisée, elle précise la position des vaisseaux mésentériques et peut visualiser la spire du mésentère.

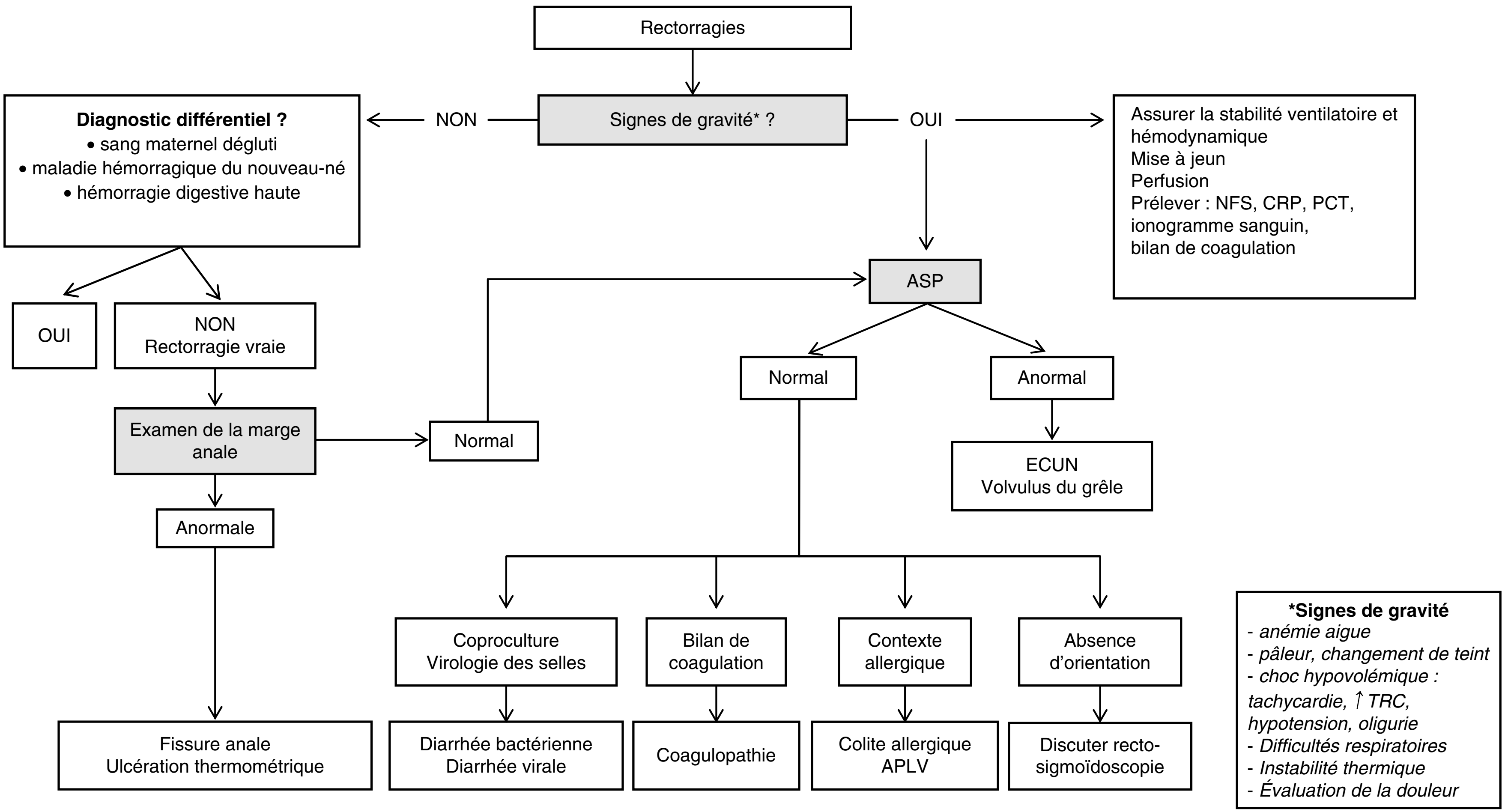


Figure 56.1

Rectorragie en réanimation néonatale : orientation étiologique.

En plus des mesures médicales propres à l'occlusion intestinale et à l'état de choc, la prise en charge chirurgicale est urgente et ne doit pas être retardée par les examens complémentaires.

En l'absence de signes de gravité

Chez un nouveau-né en bonne santé, les étiologies à évoquer sont :

- **une fissure anale, une ulcération thermométrique** ;
- **une colite allergique** : l'allergie aux protéines de lait de vache sera évoquée chez un nouveau-né exposé aux protéines de lait de vache avec des antécédents allergiques familiaux ;
- **une coagulopathie ou un syndrome hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K**.

D'autres étiologies dont la présentation clinique est variable sont possibles :

- **les colites virales** : adénovirus, rotavirus, CMV. La virologie des selles fait le diagnostic ;
- **les diarrhées entéro-invasives bactériennes** : Campylobacter, *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*.

En l'absence d'orientation clinique et de signes de gravité, une recto-sigmoïdoscopie et une analyse histologique de biopsies de muqueuse rectale pourront être discutées.

Pour en savoir plus

Bulstrode NW, Cuckow PM, Spitz LS. Neonatal gastrointestinal pseudo-haemorrhage. J R Coll Surg Edinb 1998 ; 43 : 355–6.

Carvalho RS Michail S, Ashai-Khan F, Mezoff AG. An update on pediatric gastroenterology and nutrition: a review of some recent advances. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2008 ; 38 : 204–28.

de Boissieu D, Dupont C, Barbet JP, Bargaoui K, Badoual J. Distinct features of upper gastrointestinal endoscopy in the newborn. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994 ; 18 : 334–8.

Lee YJ, Oh JM, Park SE, Park JH. Successful treatment of a gastric Dieulafoy's lesion with a hemoclip in a newborn infant. Gastrointest Endosc 2003 ; 57 : 435–6.

Maayan-Metzger A, Ghanem N, Mazkereth R, Kuint J. Characteristics of neonates with isolated rectal bleeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 ; 89 : F68–70.

Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Kuint J. Management of isolated rectal bleeding in newborn infants : comparison of two time periods. Acta Paediatr 2010 ; 99 : 215–8.

Shalaby MS, Kuti K, Walker G. Intestinal malrotation and volvulus in infants and children. BMJ 2013 ; 347 : f6949.

Sharma AK, Sarin YK, Agarwal LD. Immature gastric teratoma in a neonate. Indian Pediatr 1994 ; 31 : 357–60.

Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2002 ; 21 : 1099–105.

Swart JF, Ultee K. Rectal bleeding in a preterm infant as a symptom of allergic colitis. Eur J Pediatr 2003 ; 162 : 55–6.

Chapitre 57

Les malformations digestives

D. Mitanchez

PLAN DU CHAPITRE

Considérée individuellement, chaque malformation digestive est rare. Cependant, l'ensemble des patients atteints constitue un nombre non négligeable des nouveau-nés pris en charge dans les services de néonatologie. La plupart sont diagnostiquées par l'échographie anténatale et dans ce cas les patientes sont orientées vers un centre adapté permettant la prise en charge du nouveau-né par un chirurgien pédiatrique et en service de réanimation et/ou de soins intensifs. Mais, il reste un certain nombre de situations qui échappent à ce dépistage et pour lesquelles le diagnostic néonatal n'est pas toujours évident. Le retard au diagnostic peut avoir des conséquences graves, comme dans le cas du volvulus intestinal. C'est pourquoi il est important de connaitre les principales malformations digestives.

Les atrésies digestives

Les atrésies de l'œsophage

Diagnostic et types

La fréquence de l'atrésie de l'œsophage (ATO) est environ de 1 pour 2500. Il existe parfois des signes échographiques douteux en anténatal qui font suspecter la malformation. Il s'agit d'un **hydramnios abondant ou d'un estomac non vu** ou de petite taille. Parfois, on peut mettre en évidence à l'échographie ou à l'IRM un cul-de-sac œsophagien supérieur. Cependant, la **sensibilité de l'échographie anténatale reste faible (< 10 %)** et le diagnostic est le plus souvent posé en salle de naissance. Il est évoqué lorsque le test de la perméabilité de l'œsophage à la seringue est négatif. La réalisation systématique de ce test est controversée et en tout cas, il devra être réalisé devant un nouveau-né qui présente un encombrement salivaire avec ou sans signe de détresse respiratoire. La **sonde gastrique bute à environ 10 cm**.

L'ATO de type III ou IV selon la classification de Ladd est la plus fréquente (90 %). Le cul-de-sac supérieur est isolé et il existe une fistule entre le cul-de-sac inférieur et la trachée. Dans ce cas, la radiographie de l'abdomen montrera la **présence d'opacités aériennes digestives**. Le type I où il n'existe aucune communication entre les deux culs-de-sac et la trachée est retrouvé dans environ 10 % des cas et se caractérise par l'absence d'aération de l'appareil digestif sur le cliché radiologique. Les types II et V sont très rares et sont des variantes des formes précédentes avec la présence d'une fistule entre la trachée et le cul-de-sac supérieur (figure 57.1).

La prise en charge

Lorsque le diagnostic est posé, l'enfant doit être positionné en position **proclive** avec une **sonde gastrique à double courant** placée dans le cul-de-sac supérieur de l'œsophage en **aspiration continue** à – 20 cm d'eau. En cas de détresse respiratoire, une intubation avec ventilation assistée peut être nécessaire. L'enfant sera perfusé et transféré dans un centre pédiatrique assurant la chirurgie néonatale. Un examen clinique doit être réalisé rapidement après la naissance à la **recherche d'autres malformations associées**, en particulier une imperforation anale.

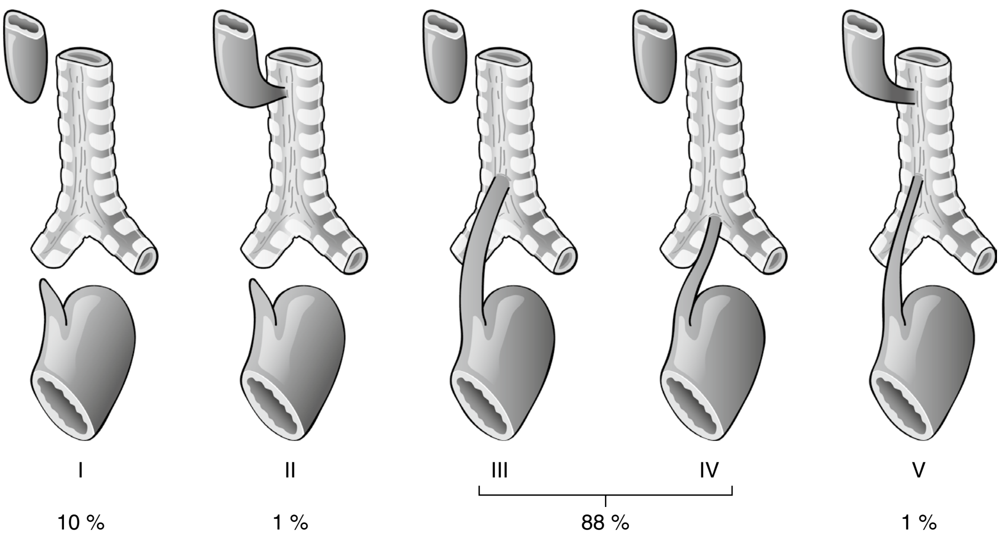


Figure 57.1

Classification des atrésies de l'œsophage.
Néonatologie, 3e édition, J. Laugier, F. Gold, Masson, Paris, 1991.

Classiquement, les types III à V bénéficient d'une chirurgie réparatrice à la naissance avec anastomose termino-terminale et pose d'une sonde gastrique tutrice trans-anastomotique et d'un drain thoracique. Cette sonde tutrice permet d'assurer une cicatrisation correcte et d'alimenter par voie entérale 48 heures après l'intervention. La **période postopératoire** est gérée en réanimation avec une attention particulière pour l'analgésie et le maintien en place de la sonde tutrice. Celle-ci est habituellement retirée après huit jours et pour certain après réalisation d'un TOGD pour vérifier l'absence de fuite au niveau de la suture. Si la cicatrisation est correcte, l'alimentation par voie orale pourra être proposée. **Le reflux gastro-œsophagien est constant** et justifie de l'administration systématique d'une molécule antiacide. Ce traitement est maintenu pendant plusieurs mois. Il existe un **risque de sténose au niveau de la cicatrice œsophagienne** qui gênera alimentation à différents moments de la diversification selon sa gravité. Certains patients développent des troubles précoces de l'oralité qui doivent être anticipés et éduqués le plus tôt possible.

Les ATO de types I et II ne peuvent être réparées à la naissance car le défect œsophagien entre les deux culs-de-sac est trop important pour rétablir la continuité de l'œsophage. Cette chirurgie n'est possible qu'à partir d'un certain poids et est habituellement réalisée vers l'âge de cinq mois. **On réalisera en période néonatale la fermeture de la fistule trachéale et la mise en place d'une gastrotomie permettant l'alimentation entérale**. Il faudra assurer un drainage salivaire correct du cul-de-sac supérieur de l'œsophage en attendant la chirurgie réparatrice afin d'éviter les fausses routes salivaires répétées qui altèreraient l'état pulmonaire. Ceci peut être assuré soit par aspiration continue du cul-de-sac à l'aide d'une sonde à double courant, soit par la réalisation d'une œsophagostomie.

Dans tous les cas, un bilan à la recherche de malformations associées sera réalisé. Il comprend au moins une échographie cardiaque et rénale, une radiographie des avant-bras et du rachis, un examen ophtalmologique avec fond d'œil et la réalisation de PEA. Le caryotype sera discuté selon le contexte. L'ATO s'intègre souvent dans un syndrome malformatif. Les deux associations les plus fréquentes sont **l'association VACTERL** (anomalies vertébrales, imperforation anale, anomalie cardiaque, atteinte trachéo-œsophagienne, malformations rénales et agénésie du rayon radial) et **CHARGE** (colobome, malformation cardiaque, atrésie des choanes ou de l'œsophage, anomalies rénales et des organes génitaux, surdité avec des oreilles de forme particulière).

Les atrésies intestinales

Elles peuvent exister à n'importe quel niveau du tube digestif. **L'iléon est la partie la plus fréquemment atteinte** et les atrésies du côlon et en aval sont plus rares. La cause précise est inconnue. Il est possible que les atrésies soient secondaires à des obstructions vasculaires survenues pendant la vie intra-utérine. L'atrésie duodénale est traitée à part dans ce chapitre.

Le diagnostic

Il est évoqué sur l'échographie anténatale devant des **images de dilatation des anses intestinales et un hydramnios plus ou moins important** selon le niveau de l'obstacle. Il existe un risque de perforation digestive in utero avec **péritonite méconiale** qui sera identifiée par la présence de calcifications abdominales secondaires. Dans quelques cas, probablement en cas de constitution plus tardive de l'atrésie, le diagnostic est fait dans les premiers jours suivants la naissance devant un **syndrome occlusif** (distension abdominale, retard d'émission du méconium, vomissements bilieux).

La prise en charge

Il faut assurer une **vidange gastrique** très rapidement après la naissance et avant tout geste d'intubation si celle-ci est nécessaire. L'aspiration digestive sera maintenue par la suite, associée à une perfusion de soluté glucosé. L'enfant doit être pris en charge dans une structure adaptée avec chirurgie néonatale.

Le **bilan radiologique préopératoire permet de préciser le niveau de l'obstacle**. La chirurgie consiste en **l'ablation de la zone atrétique**, éventuellement modelage du segment d'amont qui est distendu. Selon la situation, le rétablissement de continuité sera envisagé d'emblée ou dans un deuxième temps avec mise en place d'une stomie.

En période postopératoire, l'aspiration digestive est maintenue quelques jours et une nutrition parentérale sur cathéter central est nécessaire. **L'alimentation entérale sera débutée très progressivement** et il est souvent nécessaire de commencer avec une nutrition à faible volume de type **nutrition trophique**. Sa progression sera ajustée en fonction du volume des résidus gastriques, de l'état clinique de l'abdomen, du transit ou du débit de stomie. Lorsque la continuité intestinale a été rétablie d'emblée, il est nécessaire de stimuler quotidiennement le transit à l'aide de lavements au sérum physiologique.

Les atrésies intestinales en dehors de l'atrésie duodénale sont habituellement isolées et de très bon pronostic, sauf en cas d'atrésies multiples avec syndrome d'Apple Peel.

L'atrésie duodénale

L'atrésie duodénale tient une place à part dans le groupe des atrésies intestinales. Elle est fréquemment associée à la trisomie 21. Un caryotype est donc systématiquement réalisé en anténatal. La prise en charge est analogue aux autres atrésies, mais il n'y a **jamais de mise en place de stomie**. L'alimentation entérale peut être particulièrement mal tolérée initialement en raison de la distension et de l'atonie gastrique. Le **reflux gastro-œsophagien est fréquent**. Le pronostic est bon dans les formes isolées.

Les atrésie ano-rectales et l'imperforation anale

On distingue les formes hautes qui se présentent habituellement avec une imperforation anale et une fistule recto-urétrale ou recto-vaginale et les formes basses dues à la persistance de la membrane anale. Leur détection fait partie de **l'examen systématique à la naissance**. Si elles ne sont pas dépistées, le nouveau-né présentera un **syndrome occlusif** au bout de quelques heures avec absence ou non d'émission de méconium car celui-ci peut être émis par la fistule et entraîner un retard au diagnostic.

Dans les formes hautes, une colostomie est nécessaire car la chirurgie réparatrice est réalisée à quelques mois de vie. Les formes basses sont réparées à la naissance.

Les anomalies de rotation de l'anse intestinale

La non-rotation intestinale ou mésentère commun complet n'est pas une situation pathogène : le grêle est situé à droite et le côlon est situé entièrement à gauche. La rotation incomplète, ou mésentère commun incomplet, expose à un risque majeur de volvulus qui peut se révéler à tout âge de la vie et donc dès la période néonatale. Il se manifeste classiquement par un tableau occlusif avec un abdomen plat et des vomissements bilieux. C'est un diagnostic urgent qui est posé par l'opacification du cadre duodénal qui objective la malposition de l'angle de Treitz et/ou l'échographie des vaisseaux mésentériques. La chirurgie est réalisée en urgence pour « détordre » l'intestin et le fixer en position de mésentère commun complet. La complication majeure est la nécrose intestinale en cas de retard au diagnostic.

Les anomalies de la paroi abdominale

Le laparoschisis et l'omphalocèle (ou omphalocele) entrent tous deux dans le cadre des anomalies de fermeture de la paroi abdominale mais sont très différents du point de vue de leur prise en charge médicale postopératoire. Les nouveau-nés porteurs de laparoschisis posent essentiellement des difficultés nutritionnelles et digestives, alors que ceux porteurs d'un omphalocèle posent le problème des malformations associées et des difficultés respiratoires dans les formes géantes.

Le laparoschisis

La physiopathologie et le diagnostic

Le laparoschisis est secondaire à une **anomalie de fermeture de la paroi abdominale latéro-ombilicale**, le plus souvent située à droite, d'environ deux centimètres de longueur. Ce défect entraîne le développement des anses intestinales à l'extérieur de l'abdomen fœtal. Ainsi, on retrouve l'intestin grêle, le côlon, parfois l'estomac et les ovaires qui se développement librement dans le liquide amniotique.

Il se forme à la surface des anses intestinales une **réaction inflammatoire qui aboutit à une périviscérite**. On retrouve des atrésies ou des sténoses digestives dans 10 % des cas, et plus rarement, des perforations, voire une nécrose du grêle. Le développement ectopique du tube digestif entraîne des **anomalies de la motricité intestinale** qui impactent beaucoup la prise en charge néonatale. Le **retard de croissance intra-utérin** est fréquent (30 à 40 %). Une extraction fœtale précoce est parfois indiquée en raison d'anomalies échographiques des anses intestinales.

La prise en charge

À la naissance, le traitement repose sur la **chirurgie en urgence**. Il faut assurer une vidange gastrique très rapidement après la naissance et avant tout geste d'intubation si celle-ci est nécessaire. Si la chirurgie n'est pas réalisée immédiatement après la naissance, une perfusion de sérum physiologique, associé au soluté glucosé, doit être instaurée. Selon l'état des anses intestinales, le chirurgien réalise une fermeture complète de la paroi en un temps, une fermeture de la paroi avec une plaque ou une fermeture différée de quelques jours avec réintégration progressive à l'aide d'un silo contenant les anses digestives.

La prise en charge postopératoire

La surveillance postopératoire est réalisée en réanimation et nécessite le maintien d'une **antalgie** pendant les heures qui suivent l'intervention. Les **signes d'hyperpression abdominale** sont particulièrement recherchés sur l'altération de la fonction respiratoire, les troubles hémodynamiques et éventuellement la mesure de la pression intra-gastrique. Le plus souvent, la prise en charge chirurgicale par une équipe expérimentée limite ce type de complications postopératoires et la durée de la réanimation est de quelques jours.

Après la réparation chirurgicale, les **anomalies de la motricité intestinale sont quasi constantes** et impliquent le maintien d'une nutrition parentérale prolongée sur une voie veineuse centrale. La qualité de la nutrition parentérale est importante en raison de sa durée et du retard de croissance souvent associé et doit respecter les recommandations habituelles pour la nutrition du nouveau-né. Le **début de l'alimentation entérale ne doit pas être retardé** car cela a des effets délétères sur la croissance et le développement intestinal.

La **nutrition trophique** (NT) (un millilitre de lait de femme en bolus administré toutes les heures) peut être débutée dès le cinquième jour post-fermeture de la paroi abdominale si l'état de l'enfant le permet (abdomen non douloureux, non météorisé) et elle est maintenue au minimum cinq jours. Elle est suivie d'une **augmentation progressive des volumes de lait, telle qu'elle est pratiquée chez le nouveau-né prématuré** (voir chapitre 61). Cette pratique améliore la tolérance digestive initiale. Lorsque l'alimentation est bien tolérée ainsi qu'un un volume minimal de 120 ml/kg par jour, en l'absence de lait de mère, une formule hydrolysée est progressivement introduite. Il est parfois nécessaire d'enrichir le lait de mère pour atteindre la ration calorique adéquate. La **stimulation du transit par lavement évacuateur** est associée dès le troisième jour postopératoire, une à deux fois par jour, et maintenue en fonction de la fréquence des selles et de l'état de l'abdomen. Ces patients sont aussi à risque de cholestase secondaire à la durée de l'alimentation parentérale. Elle est le plus souvent transitoire et améliorée par la nutrition entérale.

Le taux de survie de cette malformation est de 90 à 100 %. Les troubles digestifs s'amendent habituellement dans la première année de vie.

L'omphalocèle

L'omphalocèle est caractérisée par une **hernie plus ou moins large de la paroi ventrale**, centrée par le cordon ombilical, où les viscères extériorisés sont protégés par un sac. L'ouverture pariétale est de taille variable, allant **de la simple hernie dans le cordon à l'omphalocèle géante** pouvant contenir une large partie du foie.

La prise en charge d'un nouveau-né porteur d'une omphalocèle dépend du caractère isolé ou associé de la malformation et de sa taille.

Le diagnostic

Il existe des **anomalies du caryotype dans environ 50 % des cas et des malformations associées jusque dans 70 % des cas.** Les trisomies 13 et 18 sont les anomalies chromosomiques les plus fréquentes. Les malformations associées peuvent s'intégrer dans un syndrome comme la pentalogie de Cantrell (omphalocèle, hernie diaphragmatique, anomalie sternale, malformation et ectopie cardiaque) ou le syndrome de Wiedemann-Beckwith.

Cette malformation, lorsqu'elle est isolée, n'a pas de retentissement sur le bien-être fœtal et n'altère pas les fonctions digestives. En revanche, dans le cadre des omphalocèles géantes, il peut exister un retentissement sur le développement pulmonaire même en l'absence d'autre pathologie associée.

La prise en charge

La prise en charge des omphalocèles de petite taille

La réparation chirurgicale de ces formes est simple, **les nouveau-nés lorsqu'ils sont à terme, ne sont pas pris en charge en réanimation**. L'alimentation entérale est débutée rapidement après l'intervention et ne pose habituellement pas de problème de tolérance.

Les omphalocèles de petite taille sont **plus fréquemment associées à une anomalie chromosomique ou à un cadre syndromique**. La recherche de malformations associées est systématique. Il faut particulièrement rechercher des éléments en faveur d'un syndrome de Wiedemann-Beckwith (anomalie de l'expression du gène *Igf2*) : macrosomie, asymétrie de la croissance corporelle, viscéromégalie, macroglossie, indentations au niveau des lobes des oreilles. Dans ce cadre, le risque d'hypoglycémie par hyperplasie des îlots de Langherans doit être anticipé.

La prise en charge des omphalocèles géantes

On inclut dans ce groupe les omphalocèles de diamètre supérieur à cinq centimètres et/ou contenant majoritairement du foie.

Plusieurs techniques chirurgicales sont possibles. Une phase de réintégration progressive du contenu de l'omphalocèle précède le plus souvent la fermeture de la paroi

abdominale, durant laquelle le nouveau-né est pris en charge en réanimation.

Le **taux de mortalité** de ces formes géantes sans anomalie du caryotype ou autre malformation sévère associée est de **10 à 25 %**. Certains enfants ont des séquelles respiratoires en rapport avec les anomalies de développement pulmonaire et la durée de la ventilation. Il n'y a pas de précautions particulières à envisager pour le type d'alimentation entérale. En revanche, ces enfants ont souvent un reflux gastro-œsophagien et des troubles de l'oralité qu'il faut anticiper et éduquer le plus tôt possible.

Conclusion

Les progrès réalisés dans le dépistage échographique anténatal a considérablement amélioré la prise en charge et le devenir des nouveau-nés avec malformations digestives. Cela permet **l'orientation des patientes dans des centres hospitaliers adaptés assurant la réanimation et la chirurgie du nouveau-né**. L'information et la préparation des parents à l'accueil du nouveau-né est assurée en cas de diagnostic anténatal par des consultations spécialisées avec le chirurgien et le pédiatre néonatologiste. Pour les autres situations, l'acuité clinique du praticien est de première importance pour assurer un diagnostic précoce et une prise en charge optimale. La prise en charge de chacune de ces malformations est spécifique mais dans tous les cas, il faut être vigilant à la **qualité de l'analgésie péri-opératoire et à la prévention des troubles de l'oralité**.

Pour en savoir plus

Alberti D, Boroni G, Corasaniti L, Torri F. Esophagal atresia: pre and post-operative management. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 ; 24(Suppl 1) : 4–6.

Christison-Lagay E, Kelleher CM, Langer JC. Neonatal abdominal wall defects. Semin Fetal Neonatal Med 2011 ; 16 : 164–72.

Hajivassiliou CA. Intestinal obstruction in neonatal/pediatric surgery. Semin Pediatr Surg 2003 ; 12 : 241–53.

Juang D, Snyder CL. Neonatal bowel obstruction. Surg Clin North Am 2012 ; 92 : 685–711.

Chapitre 58

Reflux gastro-œsophagien de l'enfant prématuré

E. Jourdes, J.-C. Picaud

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Le reflux gastro-œsophagien est défini comme le passage intermittent, involontaire, du contenu gastrique dans l'œsophage. Il convient de différencier le reflux simple, ou *gastroesophageal reflux* (GER), qui correspond à un phénomène physiologique survenant plusieurs fois par jour chez un enfant en bonne santé, du GERD, *gastroesophageal reflux disease*, associé à des symptômes et des complications. Nous distinguerons dans ce chapitre ces deux entités par les termes de reflux (simple) et de GERD (pathologique). Les sociétés nord-américaines et européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique ont établi en 2009 des recommandations concernant la prise en charge du reflux gastro-œsophagien de l'enfant.

À ce jour, la prise en charge du GERD du nouveau-né prématuré n'est pas consensuelle.

Le GERD est fréquent chez le nouveau né prématuré, 22 % chez l'enfant d'âge gestationnel inférieur à 34 SA.

La physiopathologie

Le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) est l'un des éléments clés de la barrière anti-reflux. Son tonus basal est d'environ 25 mmHg. Le reflux apparaît lors d'épisodes de relaxation transitoire du SIO et lors d'augmentation de la pression abdominale.

L'immaturité du SIO constitue le mécanisme physiopathologique principal du reflux gastro-œsophagien du nouveau-né prématuré. La relaxation transitoire inappropriée du SIO, déclenchée par la distension gastrique et les contraintes thoraco-abdominales, serait le principal facteur de risque de survenue d'un reflux acide chez le prématuré.

Les autres facteurs de risque de reflux identifiés chez le prématuré sont :

- la faible longueur de l'œsophage ;
- le faible volume gastrique ;
- les quantités de liquides ingérées importantes par rapport au poids corporel ;
- l'alimentation par sonde naso-gastrique qui altère la compétence du SOI.

Le diagnostic

Les signes cliniques

Les signes cliniques les plus fréquemment associés au reflux gastro-œsophagien de l'enfant prématuré sont :

- les régurgitations ou vomissements ;
- la présence de lait dans la bouche ou l'oropharynx ;
- les apnées, bradycardies, désaturations ;
- les inhalations pulmonaires ;
- l'irritabilité, l'inconfort ;
- le retard staturo-pondéral ;
- la toux.

Le lien entre l'épisode de reflux et la survenue d'apnées concomitantes est controversé. La plupart des études n'ont pas montré de relation temporelle entre un événement cardiorespiratoire et un reflux acide, les deux phénomènes étant fréquents chez l'enfant prématuré. Par ailleurs, dans cette population, les symptômes attribués au reflux ne sont pas spécifiques et ne sont pas prédictifs de survenue d'œsophagite.

La relation entre dysplasie broncho-pulmonaire et GERD du prématuré n'est pas établie. Les traitements anti-reflux ne semblent pas modifier l'évolution pulmonaire.

Le bilan para-clinique

La pH-métrie des 24 heures

La pH-métrie des 24 heures constitue le « gold standard » pour le diagnostic du reflux gastro- œsophagien. L'examen est fondé sur la différence physiologique de pH entre l'estomac (pH = 1–2) et le bas œsophage (pH = 5–7). Le pourcentage de temps passé avec un pH œsophagien distal inférieur à quatre est enregistré en continu pendant 16 à 24 heures, et permet de déterminer « l'index de reflux ». Le GERD résistant au traitement et les manifestations extra-digestives constituent les indications de choix de cet examen. Cependant, la pH-métrie ne détecte pas les reflux alcalins et les normes de pH-métrie ne sont pas disponibles chez l'enfant prématuré.

Les techniques d'impédance intraluminale multiple

Le principe de cette technique repose sur la variation d'impédance intraluminale œsophagienne lors du passage d'un bolus (0,1 ml) le long d'un segment de mesure déterminé. Elle permet d'identifier un mouvement œsophagien antérograde (déglutition) ou rétrograde (reflux). Son utilisation chez le nourrisson dans la détection du GERD est sensible et reproductible mais les valeurs normales en fonction de l'âge n'ont pas encore été établies.

La manométrie œsophagienne

La manométrie œsophagienne est utile au diagnostic d'anomalies de la motilité œsophagienne. Peu sensible et peu spécifique du GERD, elle n'est pas prédictive de la réponse aux traitements anti-reflux.

L'endoscopie œso-gastroduodénale et les biopsies de l'œsophage distal

L'étude endoscopique de l'œsophage est indiquée en cas de suspicion d'œspophagite. Les recommandations récentes définissent le GERD par la présence endoscopique d'érosions de la muqueuse au niveau de la jonction œso-gastrique. Les données histologiques de biopsies muqueuses ne sont pas spécifiques du GERD (éosinophilie, hyperplasie des cellules basales, augmentation des espaces intercellulaires). La présence d'une muqueuse œsophagienne endoscopiquement et histologiquement normale n'exclut pas le diagnostic de GERD. De plus, l'endoscopie est très peu utilisée en pratique, car elle peut être mal tolérée en raison de l'hypertonie vagale qui caractérise les enfants prématurés.

Le transit œso-gastroduodénal

Cet examen ne permet pas le diagnostic positif de reflux mais recherche les anomalies anatomiques œso-gastroduodénales qui peuvent favoriser un GERD.

Les autres examens

La scintigraphie, l'échographie de l'estomac et de l'œsophage, les « tests acides des sécrétions oropharyngées » au niveau de l'oreille, du poumon et de l'œsophage ne sont pas utilisés en néonatologie.

La prise en charge thérapeutique

Le positionnement

La mise en position proclive n'a pas démontré son efficacité.

Le décubitus ventral et le décubitus latéral gauche semblent améliorer le reflux. Ce traitement postural ne peut s'envisager que sous surveillance scopée et de façon transitoire. Elle ne doit pas être conseillée au domicile en raison du risque majoré de mort inattendue du nourrisson.

Les mesures diététiques

Les mesures diététiques suivantes peuvent être proposées :

- le **fractionnement** des repas ;
- la vérification de la **ration alimentaire** qui ne doit pas être excessive par rapport au poids corporel ;
- l'**épaississement** du lait : les agents épaississants du lait, à base d'amidon ou de caroube, diminuent le nombre de régurgitations, mais ne réduisent pas le temps de pH < 4 dans le bas œsophage ;
- les hydrolysats de protéines de lait de vache : une étude a montré une diminution du nombre du reflux et de l'index de reflux dans un petit groupe d'enfants prématurés. Cependant, ces préparations sont des dérivés des préparations pour nourrissons et ne sont donc pas adaptées pour couvrir le besoin nutritionnels spécifiques de ces enfants ;
- les probiotiques : peu de données sont disponibles à l'heure actuelle.

Les médicaments

À ce jour, il n'y a pas de recommandations concernant le traitement médicamenteux du GERD du nouveau-né prématuré.

Les prokinétiques

Le dompéridone (Motilium®) n'a pas démontré son efficacité dans le traitement anti-reflux du nouveau-né prématuré, et pourrait avoir des effets cardiovasculaires identiques au cisapride, retiré du marché (allongement du QT).

Le métoclopramide (Primpéran®) n'a pas d'efficacité prouvée et est interdit à cet âge.

Les anti-H2

L'efficacité des anti-H2 est aléatoire. Ces molécules n'ont pas d'AMM chez l'enfant. Ils augmentent le risque d'infection secondaire et d'ECUN.

Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons n'ont pas d'AMM chez le nouveau-né. L'oméprazole a montré son efficacité sur la diminution de l'acidité gastrique, l'exposition acide de l'œsophage et le nombre de reflux dans une étude chez le nouveau-né prématuré. D'autres études n'ont pas démontré l'efficacité des IPP sur les symptômes du GERD. La tolérance à court terme semble bonne, mais on ne dispose pas de données sur la sécurité d'emploi à long terme. La perte de l'acidité gastrique, commune aux anti-H2 et aux IPP pourrait faire craindre les mêmes conséquences, non démontrées actuellement.

Le traitement chirurgical

La technique chirurgicale anti-reflux la plus utilisée est la fundo-plicature de Nissen. La chirurgie est à réserver aux formes sévères, après échec du traitement médical, notamment en cas de malaises graves, d'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation, d'épisodes récurrents d'inhalation pulmonaire.

Conclusion

Si le reflux gastro-œsphagien est le plus souvent banal chez le nouveau-né prématuré, il ne faut pas sous estimer un reflux pathologique (GERD). Les explorations paracliniques et l'escalade thérapeutique doivent être raisonnées. L'absence de consensus dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques rend parfois la prise en charge difficile.

Pour en savoir plus

Corvaglia L Spizzichino M, Aceti A. A thickened formula does not reduce apneas related to gastroesophageal reflux in preterm infants. Neonatology 2013 ; 103 : 98–102.

Corvaglia L Mariani E, Aceti A, Galletti S, Faldella G. Extensively hydrolyzed protein formula reduces acid gastro-esophageal reflux in symptomatic preterm infants. Early Hum Dev 2013 ; 89 : 453–5.

Dhillon AS, Ewer AK. Diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in preterm infants in neonatal intensive care units. Acta Paediatr 2004 ; 93 : 88–93.

Finer NN Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. Pediatrics 2006 ; 117 : S47–51.

Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. Pediatrics 2006 ; 118 : e299–308.

Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007 ; 44 : 41–4.

Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. J Pediatr 2002 ; 141 : 277–9.

Poets CF. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants. Pediatrics 2004 ; 113 : e128–32.

Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am J Gastroenterol 2009 ; 104 : 1278–95 quiz 1296.

Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 ; 49 : 498–547.

Chapitre 59

Troubles de l'oralité

J.-C. Picaud

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Le fœtus est capable de succion et déglutition dès la 18e semaine de gestation. La **succion non nutritive** est mature entre 27 et 29 SA. Elle apparaît avant la succion nutritive et est plus vite acquise que la succion nutritive car elle n'implique pas de coordination avec la déglutition, ni de fermeture laryngée. Elle est constituée d'une alternance de rafales de succions et de périodes de repos. Elle est source d'apaisement, de calme et de réconfort, permet de stimuler la zone buccale et d'associer le plaisir de téter aux moments où l'enfant est nourri par sonde. En soutenant le développement du comportement succionnel de l'enfant, elle facilite la transition sonde/biberon ou sein, et favorise donc l'évolution de l'alimentation per os. La **succion nutritive** apparaît vers 30 SA et n'est mature qu'à la fin de la gestation. Entre 30 et 40 SA, les composantes permettant à la succion de devenir nutritive se développent : l'amplitude et la fréquence d'aspiration ainsi que la fréquence d'écrasement. À 40 SA, la succion nutritive se caractérise par l'alternance rythmique de la succion (ou aspiration, pression négative intra-buccale) et de l'expression (ou écrasement, pression positive générée par les mouvements des lèvres et de la mâchoire permettant de faire jaillir le lait).

L'alimentation orale est finalement une **compétence complexe qui nécessite l'intégration de la respiration, de la succion et de la déglutition** dans un contexte de stabilité motrice et de stimuli sensoriels variés.

Lors d'une naissance prématurée, la coordination succion-déglutition-respiration n'est pas mature. L'enfant qui ne peut pas téter efficacement est alimenté par sonde (**NB : le terme de « gavage » est bannir définitivement du langage des professionnels**), ce qui limite les expériences sensorielles et l'investissement positif de la sphère orale. De plus, l'enfant est soumis à de nombreuses dys-stimulations sensorielles à la fois liées au milieu extérieur et aux soins qui lui sont indispensables. La sphère oro-faciale est particulièrement touchée et donc souvent investie de façon négative par l'enfant.

Le manque d'entraînement, la difficulté de coordination des différents paramètres succionnels, et les dys-stimulations peuvent aboutir à une **chute ou à un retard de développement des performances succionnelles**. Cette diminution peut être minimisée par la **mise en place d'un protocole de stimulation de l'oralité** au sein des services de néonatologie. Au-delà du retard à l'acquisition de l'autonomie alimentaire, les troubles de l'oralité peuvent se compliquer d'une hypersensibilité de la sphère orale, parfois source d'aversion alimentaire.

Les objectifs

- Rendre à l'enfant le plaisir lié à l'oralité et lui permettre d'investir positivement la sphère orale immature et souvent malmenée par des soins douloureux.
- Améliorer la force des muscles utilisés pour la succion, l'organisation de la motricité orale et activer les comportements réflexes qui facilitent la succion nutritive.
- Soutenir le développement d'une bonne coordination entre succion, déglutition et respiration afin que ces fonctions n'interfèrent pas l'une avec l'autre. Cela minimisera les risques de fausse route, désaturation, bradycardie et/ou apnée, permettant à l'enfant de progresser puis de quitter l'hôpital pour le domicile dans de bonnes conditions.

Le bon développement de l'oralité à court terme permet ainsi de ne pas retarder l'apparition d'une tétée efficace et la sortie à domicile. En prévenant le défaut d'investissement de la sphère orale, il permet aussi, à plus long terme, de **réduire le risque de survenue de troubles de la prise alimentaire, voire de troubles du langage et des troubles cognitifs qui peuvent en découler.**

L'intervention, les protocoles

Certains auteurs ont analysé les différentes publications sur ce sujet et ont confirmé l'intérêt du développement de « succion-déglutition-respiration » et donc du bénéfice sur la tétée et l'alimentation, mais il n'y a actuellement pas de consensus sur les modalités d'intervention car peu de protocoles de stimulation de l'oralité ont montré réellement leur efficacité. Ainsi, les différents protocoles utilisés dans les études sont assez proches, mais diffèrent quant au moment auquel ils sont débutés, la durée des sessions, leur fréquence et la durée totale d'application. La littérature scientifique ne mentionne pas d'études ayant observé l'évolution de la succion dès la naissance mais seulement à partir des premières prises per os.

Ces interventions doivent s'inscrire dans une prise en charge globale qui favorise l'investissement de la sphère orale :

- positionnement en flexion et soutenant qui permet à l'enfant de porter les mains au visage ;

- peau à peau qui favorise le fouissement et la tétée active ;
- stratégies permettant d'éviter les dys-stimulations de la sphère orale et péri-orale : sonde naso-gastrique plutôt qu'oro-gastrique quand l'état respiratoire de l'enfant le permet, fixation hors de la zone péribuccale, aspirations buccales limitées au strict nécessaire et réalisées de façon douce, soutien (succion non nutritive) voire antalgie (saccharose) lors des changements de sondes entérales… ;
- s'assurer de la qualité de l'environnement sensoriel de l'enfant lors de l'alimentation : éviter la lumière directe ;
- soutien moteur : position en flexion et enroulement, emmaillotement.

Ces éléments font partie intégrante des « soins kangourou » qui permettent de plus aux parents de s'adapter au comportement de leur enfant.

Les interventions consistent en :

- succion non-nutritive : proposer une tétine avant et pendant chaque alimentation par sonde (en plus des périodes durant lesquelles l'enfant est exposé à des gestes nécessitant un soutien et une réassurance) ;
- stimulation orales et péri-orales (tableau 59.1).

Les interventions de stimulation de l'oralité doivent reposer sur une méthode ajustée aux réponses de l'enfant prématuré et à son environnement. Une coordination adéquate de la succion-déglutition-respiration peut être accélérée par des interventions qui se focalisent sur le développement non seulement de la succion, déglutition, respiration mais aussi de la synchronisation de l'interaction entre ces trois actions.

Les différentes méthodes de stimulation de l'oralité sont en général ciblées sur des zones similaires, c'est souvent la durée ou le moment d'intervention qui varient. Elles associent des sollicitations péri-orales et orales. Ainsi l'équipe de Houston a évalué une intervention consistant à effectuer une pression avec le doigt sur la zone péri-orale : des joues jusqu'aux oreilles, le pourtour des lèvres et les lèvres. Pour les sollicitations orales, les pressions sont effectuées sur la langue et la gencive, le palais et l'intérieur des jours. Les sessions prenaient place 30 minutes avant l'alimentation par sonde ; elles duraient 15 minutes par jour pendant 14 jours. Elles étaient effectuées uniquement chez des enfants stables. L'équipe de Genève a proposé une intervention qui, en plus de stimuler les zones péri-orales et orales sus-décrites, fait intervenir une stimulation olfactive reposant sur l'utilisation d'un coton-tige imbibé de lait, si possible maternel.

Tableau 59.1 Prise en charge favorisant l'investissement de la sphère orale.

Mesures générales
– positionnement en flexion et soutenant l'enfant afin de libérer sa motricité
– peau-à peau
– éviter les dys-stimulations de la sphère orale et péri-orale :
– adapter l'environnement sensoriel lors de l'alimentation (bruits, lumière, etc.)
– soutien moteur : position, emmaillotement
Mesures spécifiques
– succion non nutritive
– stimulations orales et péri-orales

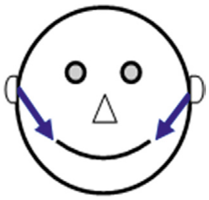
Les sessions de stimulations ne doivent pas aborder la région buccale d'emblée. Elles reposent sur la stimulation de réflexes qui jouent un rôle dans l'alimentation orale. Une excellente hygiène des mains est indispensable. Il est possible de déposer une goutte de lait ou de sérum glucosé sur le doigt. Les stimulations péribuccales favorisent l'ouverture de la bouche permettant de commencer les stimulations intra-buccales. Ces stimulations intra-buccales ne doivent pas être intrusives afin d'éviter toute dysstimulation et notamment déclencher un réflexe nauséeux. Ce réflexe se déclenche sur la partie antérieure de la langue chez le nouveau-né à terme, puis recule jusqu'au voile du palais ou la base de la langue, sous l'effet de la tétée au sein ou au biberon. Ce réflexe peut rester antérieur, voire se renforcer, chez l'enfant prématuré, en raison des dysstimulations répétées de la zone orale et de l'absence de stimulations positives, de la zone orale (tableau 59.2).

L'idéal est de faire ces stimulations avant chaque repas, mais cela pose la question de la disponibilité des professionnels. L'intégration des parents dans un protocole de stimulation de l'oralité peut les inciter à devenir actifs dans la prise en charge de leur bébé en reprenant les exercices chaque fois qu'ils en ont envie et que leur enfant y est disposé.

Plus récemment, auteurs ont suggéré que des exercices de déglutition utilisant de très faibles quantités de lait pouvaient avoir un effet positif sur la rapidité d'acquisition d'une l'alimentation orale autonome.

Étant donné qu'il n' y a pas de consensus concernant l'intervention idéale pour stimuler l'oralité chez l'enfant prématuré, chaque équipe qui souhaite mettre en place ce type de stratégie doit choisir l'intervention qui lui convient le mieux, le point crucial étant de bien préciser les modalités d'intervention pour assurer une indispensable harmonisation des pratiques et s'assurer qu'elles sont bien adaptées aux besoins de chaque enfant, en évitant notamment d'être trop « intrusives ».

Tableau 59.2 Exemple de procédure de stimulation de l'oralité.

Préparation et prise de contact	– En phase d'éveil calme, dans un environnement sans stimulations sensorielles nociceptives (bruit, lumière). – Observer les mouvements spontanés. – Bien installer l'enfant, soutenu, enveloppé et rassuré. – Ne pas aborder la région buccale d'emblée, mais le prévenir en établissant un premier contact cutané et progresser doucement vers la zone à stimuler, mais aussi un contact par la parole et le regard.
Stimulations péribuccales	– **Réflexe de fouissement** Exercer une pression glissée du tragus à la commissure labiale déclenche une déviation de la bouche vers le côté stimulé comme si l'enfant allait chercher le mamelon. NB : Cette manœuvre provoque ainsi un afflux de salive dans la bouche et un mouvement de déglutition.  – **Réflexe des points cardinaux** Une pression exercée avec un doigt sur le muscle orbiculaire au niveau des deux points latéraux (coins de la bouche) déclenche une orientation de la tête du bébé vers le côté stimulé, une ouverture de la bouche ainsi qu'une avancée des lèvres et de la langue. Une pression exercée sur le milieu de la lèvre supérieure déclenche une élévation de la lèvre supérieure et une extension de la tête. De petites pressions glissées de haut en bas stimulent le menton et permettent l'avancée de la lèvre inférieure.  – **Massage circulaire de l'extérieur des joues** Si l'enfant n'ouvre pas la bouche, exercer de légères pressions circulaires au niveau des joues. 
Stimulations intra-buccales	– **Réflexe de protrusion de la langue :** le massage de l'intérieur des lèvres provoque l'avancement de la pointe de la langue. – **Réflexe de rotation de la langue :** le massage des gencives déclenche le déplacement latéral de la langue vers le côté stimulé. Il travaille l'aptitude de rotation latérale de la langue qui sera utile plus tard dans la mastication et qui prévient l'hypersensibilité buccale. – **Massage circulaire de l'intérieur des joues :** le massage par des mouvements rotatifs. – **Réflexe de succion** : placer la pulpe de l'auriculaire sur le milieu de la langue et appuyer légèrement sur celle-ci pour qu'elle se place en gouttière. Puis, réaliser de petits mouvements postéro-antérieurs qui provoquent la fermeture des lèvres autour du doigt et recréent le péristaltisme de la langue lors de la succion. Si c'est inefficace, pivoter le doigt pour coller la pulpe au niveau du palais, là où se situe la zone du réflexe de succion. Quand la succion se manifeste, retourner le doigt afin d'apprécier la succion. Lorsqu'elle cesse, recommencer la stimulation afin de déclencher des trains de succion. Respecter les temps de pauses nécessaires à l'enfant.
Fin de session	Tétée

La prévention des troubles de l'oralité fait dorénavant partie intégrante des soins prodigués aux nouveau-nés hospitalisés.

Pour en savoir plus

Arvedson J, Clark H, Lazarus C, Schooling T, Frymark T. Evidence-based systematic review : effects of oral motor interventions on feeding and swallowing in preterm infants. Am J Speech Lang Pathol 2010 ; 19 : 321–40.

Fucile S, McFarland DH, Gisel E, Lau E. Oral and nonoral sensorimotor inerventions facilitate suckswallow-respiration functions and their coordination in preterm infants. Early Hum Dev 2012 ; 88 : 345–50.

Greene Z, O'Donnell C, Walshe M. Oral stimulation techniques in preterm infants – International researh challenges. J Neonat Nurs 2013 ; 19 : 168–74.

Lau C. Développement de l'oralité chez le nouveau-né prématuré. Arch Pédiatr 2007 ; 14(Suppl 1) : S35–41.

Pfister RE, Launoy V, Vassant C, et al. Transition de l'alimentation passive à l'alimentation active chez le bébé prématuré. Enfance 2008 ; 60 : 317–35.

Chapitre 60

Allaitement maternel en unité de réanimation et de soins intensifs

J.-C. Picaud, R. Buffin

Organisation des soins

N. Montjaux-Régis, C. Casper, G. Gremmo-Féger

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'allaitement en réanimation et soins intensifs

L'allaitement contribue à améliorer significativement la santé des enfants prématurés en améliorant la tolérance digestive, en réduisant le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante ainsi que le risque d'infections tardives. Plus la quantité de lait maternel ingérée est importante, meilleur est le développement cognitif. Par ailleurs, il participe à l'établissement et au soutien de la relation mère-enfant. Ces bénéfices sont liés à la fois à la composition du lait maternel (facteurs de croissance et maturation, immunoglobulines, lactoferrine, etc.) et au mode d'administration au sein. L'objectif est donc double : faire en sorte que l'enfant reçoive le plus possible de lait maternel et qu'il puisse prendre au sein le lait de sa propre mère dès que ses compétences le permettent.

Concernant le lait, il s'agit soit du lait de la propre mère, soit du lait de don anonyme (lactarium) quand il n'y a pas encore assez de lait de la propre mère disponible, voire quand la mère ne peut pas ou ne veut pas allaiter. Il est important de bien connaitre les facteurs qui influencent l'allaitement d'un enfant prématuré par sa mère, afin de mieux cibler les mères qui ont besoin d'un soutien (tableau 60.1). L'accouchement prématuré se caractérise par un retard de la montée de lait, des volumes de lait moins importants qu'à terme, et souvent une baisse secondaire de la production de lait. Ceci en raison d'une immaturité du développement inachevé de la glande mammaire, d'un taux de prolactine plus bas qu'à terme, du stress habituel dans ces circonstances et d'une éventuelle pathologie maternelle.

Cependant, si l'allaitement de l'enfant prématuré est un peu plus difficile, il reste tout à fait possible et ceci doit être bien compris des parents de des professionnels qui travaillent en maternité et dans les services de néonatologie (voir également chapitre 60 partie b). Ensemble, ils pourront ainsi agir sur les facteurs importants de la réussite de l'allaitement maternel et dans ce cas : éviter un délai prolongé entre la naissance et la première expression, apprendre à utiliser le tire-lait de façon adaptée et effectuer des expressions en nombre suffisant (tableau 60.2). La fréquence de l'expression de lait est un facteur important de la réussite de l'allaitement chez une mère d'enfant prématuré car le mécanisme de contrôle de la production/sécrétion de lait est à la fois central (endocrine : prolactine) et surtout local (autocrine : facteur d'inhibition de la lactation, FIL) (figure 60.1).

La composition du lait maternel est variable, d'une part car elle évolue beaucoup durant le premier mois de lactation (voir tableau 61.1), d'autre part car elle est variable entre les mères (tableau 60.3). Si le lait d'une mère qui accouché prématurément a un contenu un peu plus élevé en protéines que le lait d'une mère qui a accouché à terme, cette différence s'estompe vers la fin du premier mois de lactation (voir tableau 61.1). Le colostrum est particulièrement riche en composants très importants sur le plan immunologique et anti-infectieux (anticorps, lactoferrine, etc.). Il est donc théoriquement intéressant d'en donner à l'enfant prématuré. Cependant, les données actuellement disponibles ne démontrent pas de bénéfices avérés pour la santé de ces enfants, il faut l'administrer dans de bonnes

Tableau 60.1 Facteurs influençant l'incidence et la durée de l'allaitement chez les enfants prématurés.

Facteurs négatifs	Facteurs positifs
Faible niveau d'éducation de la mère Précarité sociale Tabagisme Fausses contre-indications (médicaments ++)	Expérience d'allaitement
Séparation mère-enfant prolongée Stress Perte de confiance de la mère en ses capacités et en celles de son enfant (biberon)	Présence des parents auprès de leur enfant hospitalisé Peau à peau (kangourou) Mise au sein précoce
Pathologies liées à la prématurité (respiratoires, neurologiques, infectieuses, etc.)	Production de lait suffisante

Tableau 60.2 Conditions optimales d'utilisation du tire-lait pour réussir à procurer assez de lait maternel à l'enfant prématuré.

- **Tirer le plus tôt possible après la naissance < H6.**
- **Tirer à un rythme ≥ 6–8 fois par 24 heures.**

Pas forcément régulièrement, à adapter à chaque mère selon le volume de lait obtenu (volume faible → tirer plus souvent).

- **Durée durant environ 10–15 minutes.**

À adapter aux caractéristiques d'éjection de chaque mère.

- **Après massage aréolaire et des seins** (trois premiers jours +++), expression manuelle.
- **Tirer les deux seins en même temps.**

→ Le **volume de lait tiré** est le principal facteur qui explique les variations de sécrétion de lait.
Un volume important facilitera la réussite de l'apprentissage au sein.
Suivre le volume de lait tiré (fiche de recueil).
OBJECTIF :
Obtenir ≥ 500 ml/j entre 10 et 15 jours après la naissance.

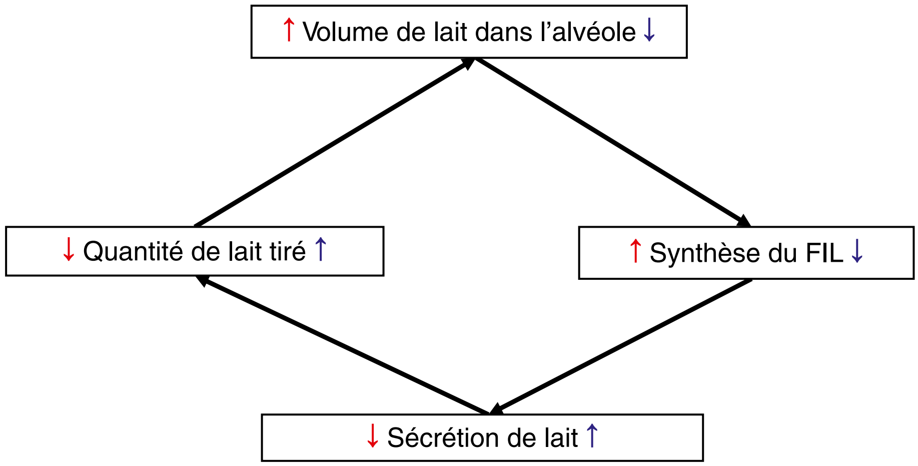


Figure 60.1

Mécanisme autocrine de contrôle de la production/sécrétion de lait.
FIL : facteur d'inhibition de la lactation.

conditions de sécurité. À la fois concernant les modalités d'administration (0,1 à 0,2 ml à la face interne de chaque joue, six à huit fois par jour est bien toléré sur le plan respiratoire) et concernant les modalités de préparation et de conservation (encadrés 60.1 et 60.2). Quoi qu'il en soit l'administration de colostrum a aussi un impact symbolique fort pour les parents qui marque leur implication très précoce dans les soins prodigués à leur enfant en réanimation néonatale. Il est à noter que, même si la mère est CMV positive, il est possible de donner du colostrum frais car l'excrétion de CMV est peu présente durant les 3 à 5 premiers jours, et il est donc possible de considérer que le risque de transmission de CMV via le lait maternel est très faible.

Tableau 60.3 Composition du lait mesurée par analyse en proche infrarouge, dans 150 échantillons de lait maternel issu de don anonyme ou provenant de mères d'enfants prématurés hospitalisés. Médiane (extrêmes).

	Lait issu de don anonyme (mères ayant accouché à terme)	Lait de la propre mère (mères ayant accouché prématurément)
Protéines (g/dl)	1,0 (0,8–2,1)	1,5 (0,7–4,3)
Lipides (g/dl)	2,8 (1,3–5,6)	4,8 (1,0–9,3)
Lactose (g/dl)	7,3 (6,2–7,7)	6,9 (4,8–8,4)
Énergie (kcal/d)	59 (50–82)	78 (45–124)

ENCADRÉ 60.1 Points principaux des recommandations de l'AFSSA (ANSES) en 2005 concernant les conditions de recueil et de conservation du lait de femme et de mère délivrés au biberon, provenant du domicile ou du lactarium

Recueil à domicile

Expliquer soigneusement aux mères les conditions de recueil :

- lavage soigneux des mains (savon liquide) avant toute manipulation ;
- douche quotidienne avec lavage des seins et des mamelons ;
- nettoyage soigneux et désinfection des tire-lait à chaque utilisation (pas de stérilisation à froid)* ;
- si le volume souhaité de lait à conserver est recueilli :
  – en une seule fois, le verser dans un biberon dit « de conservation » qui sera refermé et placé directement dans un réfrigérateur (≤ 4 °C) ;
  – en plusieurs fois, verser le lait recueilli à chaque extraction dans un biberon dit « de recueil ». Le refroidir puis le verser dans le biberon de conservation, refermer le biberon et le placer dans un réfrigérateur (≤ 4 °C) tant que le volume souhaité n'est pas atteint ;
- en cas de conservation du lait, le contenant de conservation peut ne pas être stérile à condition qu'il soit propre et sec (nettoyage au lave-vaisselle domestique à 65 °C minimum et cycle complet).

* Actualisation : nettoyage soigneux et stérilisation des téterelles à chaque utilisation.

(*Suite*)

Conservation du lait à domicile destiné à une structure de soins ou un lactarium

Avant toute conservation, noter sur le biberon : nom et prénom de l'enfant, date et heure du premier recueil de lait.

Deux possibilités de conservation selon la durée pendant laquelle on veut conserver le lait :

- durée ≤ 48 heures : stocker au réfrigérateur (≤ 4 °C), immédiatement après recueil et pour **maximum 48 heures** ;
- durée > 48 heures : stocker au congélateur (– 18 °C), immédiatement après recueil, et pour **maximum quatre mois**.

NB : Le lait ne doit pas être placé dans le bac à glaçons (température pas assez basse).

NB : ne pas ajouter du lait fraîchement recueilli à un biberon de lait congelé. Il faut veiller à ne remplir le biberon qu'aux trois quarts en prévision de l'augmentation du volume provoqué par la congélation. Tout lait décongelé ne doit pas être recongelé.

Cas particulier du lait de mère recueilli et utilisé immédiatement

Le lait recueilli par la mère dans un établissement de santé peut être donné directement à son propre enfant à condition :

- que le temps entre le début du recueil et la fin de l'utilisation (fin de la consommation du biberon) de ce lait laissé à température ambiante n'excède pas **quatre heures** ;
- que des conseils d'hygiène de recueil aient été donnés à la mère et qu'on se soit assuré qu'ils aient été correctement compris.

Transport

Éviter toute rupture de la chaîne du froid, que le lait soit réfrigéré ou congelé.

ENCADRÉ 60.2 Points principaux des recommandations de l'AFSSA (ANSES) en 2005 concernant les conditions d'utilisation du lait de femme et de mère délivrés au biberon, provenant du domicile ou du lactarium.

Cas du lait utilisé dans un service de néonatologie

- Conserver le lait dans des flacons (biberons) stériles*.
- Le lait conservé < **48 heures dans les conditions décrites ci-dessus**, peut être donné directement.
- S'assurer que les conseils de recueil et de transport ont été donnés, compris et respectés (examen bactériologique du lait souhaitable pour s'assurer initialement de la qualité du lait).
- Si ces conditions de recueil, de conservation et de transport ne sont pas fiables ou si le recueil date de plus de **48 heures**, le lait doit passer par un lactarium pour y être pasteurisé.
- En cas de grande prématurité, il n'est pas recommandé de donner directement le lait sans s'être assuré de l'absence de risque de transmission du CMV**.

Cas du lait apporté congelé

- Après décongélation, le lait, gardé au réfrigérateur (≤ 4 °C) sans rupture de la chaîne du froid, doit être utilisé dans les **24 heures**.
- Si le lait décongelé a été laissé à température ambiante, il doit être utilisé **dans un délai d'une heure suivant la décongélation.**

Lait provenant du lactarium

La décongélation peut être lente (quelques heures à 4 °C) ou rapide (sous un filet d'eau froide).

Préparation et utilisation ultérieure du biberon doivent respecter la chaîne du froid.

NB : Si lait lyophilisé, le reconstituer dans les mêmes conditions que les préparations en poudre.

Réchauffement

Le réchauffement du biberon conservé au réfrigérateur (≤ 4 °C) doit être rapide pour atteindre la température souhaitée (par exemple la température ambiante). Sa consommation doit intervenir dans les **60 minutes** qui suivent la sortie de l'enceinte réfrigérée. En pratique hospitalière, il faut privilégier un chauffe-biberon à sec.

* bactériologiquement propre est acceptable.

** actuellement on situe la limite à 28 SA ou 1000 g plutôt que 32 SA.

Concernant l'alimentation directement au sein, elle peut débuter dès que l'enfant est assez stable sur le plan clinique (notamment respiratoire) et que la coordination succion-déglutition et respiration apparait. Cette progression est variable selon chaque individu, mais peut être soutenue par certaines mesures : présence fréquente des parents auprès de leur enfant, peau à peau, soutien de la mère pour les mises au sein, suivi de la progression des compétences de l'enfant. Dans ce contexte, l'utilisation d'outils tels que la fleur de lait adaptée de l'échelle de Nyqvist et al. sont utiles (figure 60.2).

Pour ces raisons, donner le lait de la propre mère directement au sein est particulièrement intéressant et permet d'éviter la pasteurisation. Dans certains cas, il peut être nécessaire de pasteuriser le lait : d'une part lorsque le lait de la

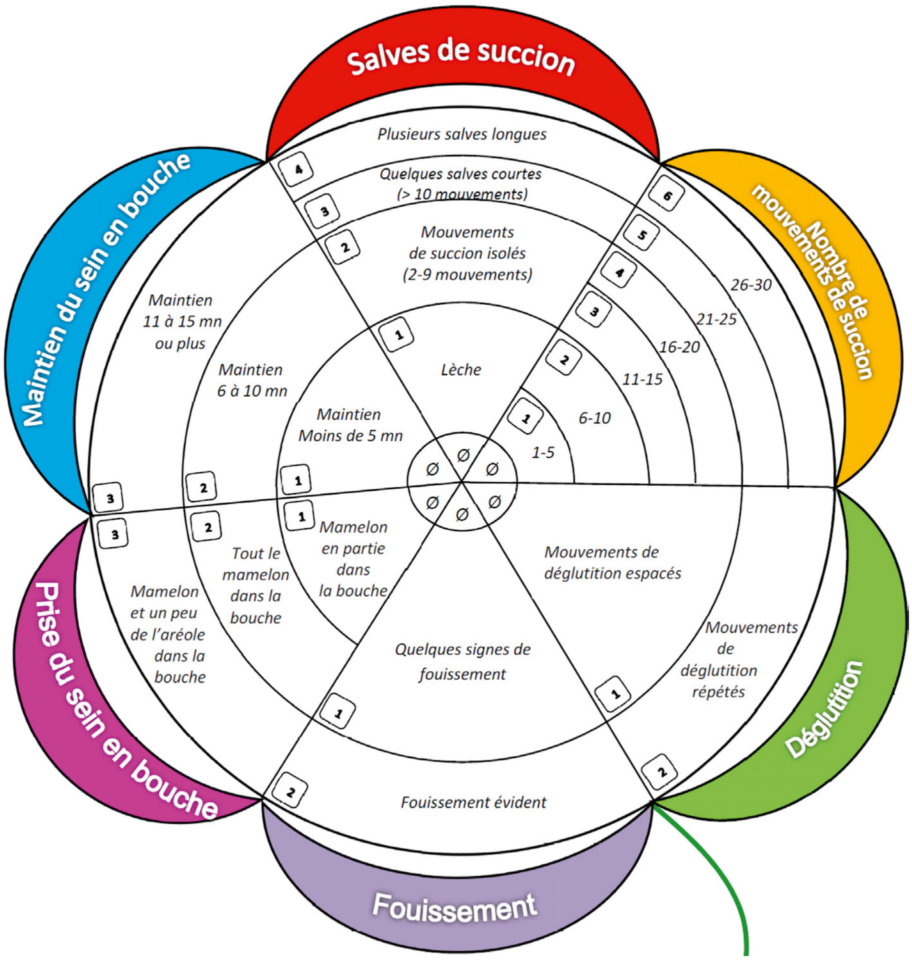


Figure 60.2

Évaluation de la progression des compétences de l'enfant prématuré grâce à la fleur de lait.
Outil adapté de Nyqvist 1999 par l'équipe de Valenciennes et modifié par les Dr R. Buffin et S. Rubio-Gurung pour mise en place dans les services de néonatologie du réseau Ecl'aur (R. Bufffin, S. Rubio-Gurung).

propre mère ne peut être donné ni au sein, ni dans un délai raisonnable, c'est-à-dire inférieur à 48 heures après l'expression. D'autre part quand la mère n'a plus (ou pas assez) de lait et qu'on veut administrer du lait maternel issu de don anonyme. La pasteurisation de Holder, utilisée dans les lactariums, offre actuellement le meilleur compromis entre la sécurité (réduction du risque bactérien et viral) et la préservation des principales qualités du lait. La plupart des bénéfices du lait maternel ont été démontrés avec le lait pasteurisé.

Le lait de donneuse n'est qu'une solution provisoire en attendant que la mère puisse donner son lait directement si elle allaite, ou que l'enfant ait atteint un âge gestationnel corrigé, à partir desquels le risque d'ECUN est moindre, permettant d'envisager l'administration d'une préparation pour enfants de faible poids à la naissance, si la mère ne peut pas allaiter. Idéalement cette limite se situe à un AG de 36 semaines d'aménorrhée ou un poids ≥ 2000 g, mais les quantités de lait de lactarium sont actuellement tout justes suffisantes pour couvrir les besoins des enfants jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée ou 1500 g, en raison de la pénurie de dons. La solution réside donc dans le développement d'une stratégie associant d'une part le soutien de l'allaitement des mères d'enfants prématurés, et d'autre part l'existence de banques de lait (lactariums) : structures qui permettent de collecter, traiter et distribuer du lait maternel de don.

Les banques de lait et l'approvisionnement en lait maternel des services de néonatologie

Il existe actuellement 36 banques de lait en France, qui sont de deux types : à usage « intérieur » uniquement (ex. : « unités de pasteurisation ») ou à usage « intérieur et extérieur ».

Les banques de lait à usage « intérieur » ont pour vocation de traiter le lait des mères d'enfants hospitalisés dans l'unité de néonatologie située dans le même établissement que ces lactariums. Les banques de lait à usage intérieur et extérieur ont, en plus de cette mission, vocation à collecter, pasteuriser et délivrer le lait de donneuses. La banque de lait de Marmande a un statut particulier car c'est la seule banque de lait qui est à usage extérieur strict et qui lyophilise le lait après l'avoir pasteurisé. La lyophilisation consiste à congeler le lait immédiatement après pasteurisation puis à le placer 20 heures sous vide. Elle produit du lait maternel en poudre, ce qui facilite le transport (notamment vers les zones outre-mer) et la conservation (18 mois à température ambiante). Les données disponibles suggèrent que ce processus n'altère pas significativement la composition du lait maternel.

Les banques de lait ont pour mission de collecter, traiter et délivrer le lait dans les meilleures conditions de sécurité pour les enfants prématurés, mais aussi de promouvoir et soutenir l'allaitement maternel des enfants prématurés. Ces activités sont réglementées et régies par des textes de loi publiés au Journal Officiel. Les textes de loi précisent que le lait maternel est un produit de santé. L'arrêté du 18.3.09 (JO du 24/03/09) fixe le prix de vente du litre de lait pasteurisé aux établissements par les lactariums. La décision du 3/12/07 (JO du 05/01/08) précise les règles de bonnes pratiques de collecte, de préparation, de qualification, de traitement, de conservation, de distribution et de délivrance du lait humain par les lactariums. Le décret du 13/07/10 (JO du 16/03/11) précise les missions, l'autorisation et les conditions techniques d'organisation et de fonctionnement du lactarium (décret du 13/07/10 publié au JO du 16/03/11). L'ouverture des banques de lait est soumise à autorisation de l'ANSM, qui effectue par ailleurs des inspections régulières des banques de lait afin de vérifier leur conformité aux textes réglementaires.

Dans la plupart des pays, les banques de lait ne traitent que le lait de don. En France, elles traitent deux types de lait : soit du lait anonyme de donneuses provenant de mères ayant accouché à terme et qui font don d'un excédent de lait qui sera conditionné en lots anonymes. Soit du lait dit « personnalisé » car il est tiré par une mère pour son propre enfant. Dans ce cas, la prise en charge est nominative et personnalisée.

Les donneuses de lait maternel sont sélectionnées sur la base d'un interrogatoire médical qui permet d'éliminer les donneuses à risque. Si ce questionnaire ne relève rien de particulier, le statut sérologique viral est vérifié (tableau 60.4). Les conditions de recueil et de conservation du lait sont expliquées aux donneuses et le lait est collecté régulièrement à leur domicile pour être transporté jusqu'au lactarium (avec maintien de la chaîne du froid). Un prélèvement bactériologique sera alors effectué, puis une pasteurisation si le contenu en bactéries ne dépasse pas les limites fixées par le Guide des bonnes pratiques. Les conditions de pasteurisation sont strictement contrôlées (62,5 °C pendant 30 minutes) et un nouveau contrôle bactériologique sera effectué après la pasteurisation. C'est seulement si ce deuxième contrôle bactériologique est négatif que le lait sera distribué (figure 60.3).

Tableau 60.4 Tests obligatoires de dépistage sanguin chez les mères lorsque le lait passe par le lactarium (arrêté du 25 août 2010).

Don	Anonyme	Personnalisé
AC anti-VIH 1 et VIH 2	+	+
AC anti-HTLV I et II	+	+
AG Hbs	+	+
AC anti-VHC	+	+
AC anti-Hbc	+	0

À réaliser lors du premier don, indépendamment des dépistages pendant la grossesse puis tous les 3 mois (uniquement pour les donneuses anonymes)

La pasteurisation de Holder utilisée dans les lactariums permet de réduire le risque bactérien et viral, tout en préservant les principales qualités du lait. Elle détruit plusieurs substances bioactives du lait tels que les cellules, les enzymes (lipase), la flore, et réduit les concentrations d'immunoglobulines (Ig A : – 50 %), de lactoferrine et de lysozyme (– 60 %), ainsi que les globules blancs et les lymphocytes, mais elle préserve les oligosaccharides, les cytokines et les facteurs de croissance. Le lait maternel pasteurisé garde la capacité d'inhiber la croissance bactérienne, même si celle-ci est légèrement réduite de (~ 15 %) par rapport au lait cru. Il y a très peu d'études cliniques qui permettent d'évaluer l'impact clinique de telles modifications liées à la pasteurisation, car la comparaison lait cru vs pasteurisé dans le cadre d'études randomisées est exceptionnelle. Les seules études de ce type dont on dispose montrent que les enfants nourris avec du lait pasteurisé n'ont pas plus d'infections et d'entérocolites ulcéro-nécrosantes, et que leur croissance est équivalente à celle des enfants nourris avec du lait cru. Dans l'état actuel des connaissances, il est donc possible de considérer que, lorsque les enfants ne peuvent pas recevoir de lait frais et reçoivent du lait pasteurisé (de leur propre mère ou de don), ils ne sont pas pénalisés.

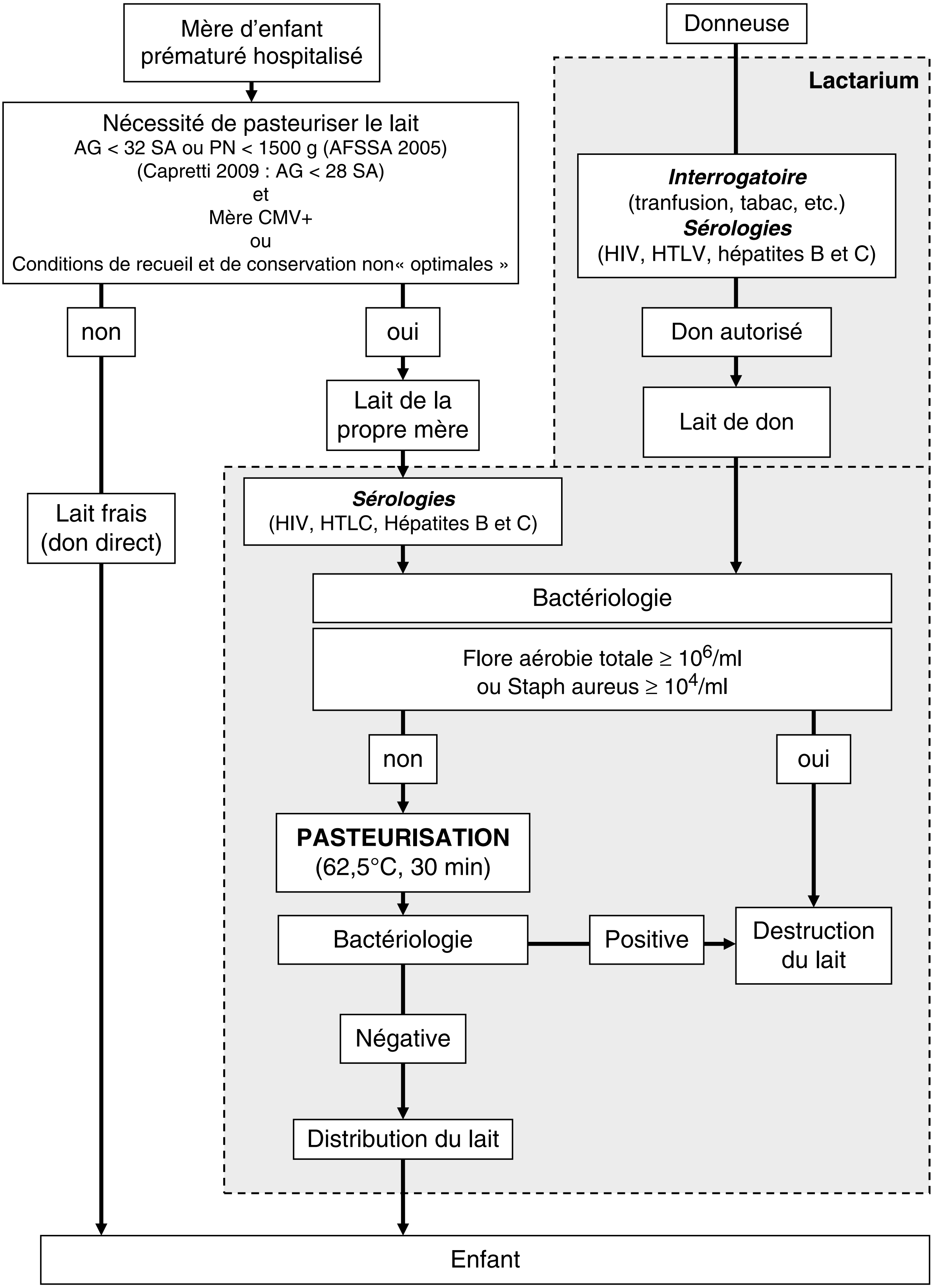


Figure 60.3

Schéma d'utilisation du lait maternel en réanimation néonatale.

L'administration de lait frais aux enfants prématurés

Donner le lait de la propre mère directement au sein est particulièrement intéressant car cela évite la pasteurisation, qui altère certains composants du lait maternel.

Si l'administration de lait pasteurisé est bien encadrée, il n'existe encore aucune recommandation nationale ou internationale concernant l'administration de lait frais, non pasteurisé. Il n'est pas souhaitable d'appliquer au lait cru les mêmes critères d'utilisation qu'au lait issu de don anonyme.

L'administration de lait frais est pratiquée depuis longtemps dans certains pays. Elle doit s'effectuer dans des conditions rigoureuses d'hygiène. À partir du moment où l'enfant sera capable de prendre directement au sein (voir ci-dessus), les risques de contamination microbienne sont faibles car il n'y a pas de manipulations du lait avant de le donner à l'enfant. Même si certains auteurs décrivent que certains enfants arrivent à prendre des rations importantes directement au sein assez tôt (avant 31 SA), la plupart des enfants ne tètent de façon très efficace que vers 34–35 SA. Le lait frais contient des germes qui sont utiles à l'enfant (flore physiologique), mais qui peuvent se révéler pathogènes et des cas d'infections transmises par le lait sont décrits. Cependant, le lait maternel a aussi des propriétés anti-infectieuses qui permettent de protéger l'enfant, sauf si la charge bactérienne est très importante (contamination extérieure, mauvaises conditions de conservation) ou si l'enfant est très immature. Or, ce n'est, le plus souvent, que lorsqu'ils ont atteint un certain niveau de maturité que ces enfants arrivent à téter de façon très efficace. À ce moment-là de l'évolution de l'enfant, il est donc possible de considérer que les bénéfices sont supérieurs aux risques et qu'il faut donner la priorité à l'allaitement direct. Ceci dans de bonnes conditions de surveillance clinique et biologique des enfants prématurés et en restant vigilant sur le suivi de la mère (ne pas laisser passer une lymphangite ou tout autre signe infectieux local).

Il en va différemment de la période entre la naissance et l'apparition d'une tétée efficace. Durant cette période, le lait maternel est bien souvent tiré, puis suit un circuit qui va permettre de l'administrer à l'enfant soit dans les heures qui suivent son expression, soit après une période de conservation prolongée (> 48 h) au réfrigérateur (+ 4 °C). C'est lors de ces manipulations qu'il peut être contaminé par des bactéries. Il est donc impératif d'établir un circuit précis pour ce lait, en vérifiant les conditions de recueil, de transport, de conservation, de conditionnement et d'administration. Les règles générales préconisées par l'AFSSA (ANSES) s'appliquent ici (voir encadrés 60.1 et 60.2). Si celles-ci sont bien respectées, ce qui est en général le cas en néonatologie et dans les maternités proches des services de néonatologie, il n'est pas utile de vérifier le contenu bactériologique du lait. Quand ce n'est pas le cas, il est utile de vérifier régulièrement l'absence de germes pathogènes tels que les bacilles gram négatifs, staphylocoques dorés, entérocoques, streptocoques du groupe B ou *Bacillus cereus*.

La réfrigération du lait a un impact significatif sur les qualités du lait maternel mais elles sont modestes. Ainsi, la réfrigération pendant une courte période 72 heures (voire 96 heures) modifie peu son intégrité et sa valeur nutritionnelle, mais diminue ses capacités d'inhibition de la croissance bactérienne après 48 heures. La congélation pendant une période courte (une semaine) sauvegarde également les principales propriétés du lait maternel.

Au-delà du risque bactériologique lié à l'administration du lait frais, il existe aussi un risque lié à la transmission de cytomégalovirus (CMV). Si la mère est CMV positive (Ig G anti-CMV +), il y a quasi-systématiquement une réactivation locale mammaire avec excrétion de CMV dans le lait et environ un tiers des enfants sont contaminés. Parmi ceux-ci, environ la moitié sont symptomatiques, dont 10 % présentent un tableau clinique sévère de type « sepsis-like syndrome ». Il y a encore beaucoup de discussions concernant les conséquences de telles infections à long terme. Il ressort de la littérature que les conséquences sont plus importantes chez les enfants très immatures (AG < 28SA ou PN < 1000 g). Précédemment, la limite était fixée à 32 SA et certains auteurs ont suggéré de rabaisser cette limite à 28 SA (Capretti 2009). En France, un travail est en cours pour proposer une évolution des recommandations de l'AFSSA.

Au total, s'il existe des risques liés à l'administration du lait cru, ceux-ci peuvent être minimisés grâce une gestion rigoureuse de ce lait. Ils doivent être mis en regard des bénéfices, dont le bénéfice relationnel et le bénéfice du soutien de l'allaitement.

Pour en savoir plus

AFSSA. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. Section C. Préparation des biberons Laits de femme et de mère délivrés en biberons, provenant du domicile ou de lactarium 2005 ; 32–5. http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-BIB.pdf.

American academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012 ; 129 : e827–41.

Arslanoglu S, Moro GE, Bellù R, et al. Presence of human milk bank is associated with elevated rate of exclusive breastfeeding in VLBW infants. J Perinat Med 2013 ; 41 : 129–31.

Bertino E, Giuliani F, Baricco M, et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. Early Hum Dev 2013 ; 89(Suppl 2) : S3–6.

Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, Brosch S, Goelz R, Vollmer B. Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk. Acta Paediatr 2012 ; 101 : e167–72.

Capretti M, Lanari M, Lazzarotto T, et al. Very Low Birth Weight Infants Born to Cytomegalovirus-Seropositive Mothers Fed with Their Mother's Milk : A Prospective Study. J Pediatr 2009 ; 154 : 842–8.

Cossey V, Vanhole C, Eerdekens A, Rayyan M, Fieuws S, Schuermans A. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis. Neonatology 2013 ; 103 : 170–6.

ESPGHAN Committee on Nutrition, Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, et al. Donor human milk for preterm infants : current evidence and research directions. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013 ; 57 : 535–42.

Goelz R, Meisner C, Bevot A, Hamprecht K, Kraegeloh-Mann I, Poets CF. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013 ; 98 : F430–3.

Nyqvist KH, Sjödén PO, Ewald U. The development of preterm infants' breastfeeding behavior. Early Hum Dev 1999 ; 55 : 247–64.

Nyqvist KH. Early attainment of breastfeeding competence in very preterm infants. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 776–81.

Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 4 : CD002971.

Slutzah M, Codipilly CN, Potak D, Clark RM, Schanler RJ. Refrigerator storage of expressed human milk in the neonatal intensive care unit. J Pediatr 2010 ; 156 : 26–8.

Organisation des soins

De nombreuses données montrent l'impact de la nutrition en période périnatale sur la santé des individus. Le lait maternel est le lait de référence pour alimenter tous les nouveau-nés et son rôle est primordial chez les enfants prématurés.

Cependant le pourcentage d'enfants hospitalisés en unité de réanimation et de soins intensifs qui reçoivent du lait de leur mère reste faible et les durées d'allaitement sont plus courtes en cas de naissance prématurée. Des facteurs liés à l'enfant (sévérité de la pathologie) ou à la mère (pathologie maternelle, contexte psycho-social) sont associés à des taux d'allaitement plus faibles mais les différences de pratiques dans les unités de soins intensifs ou de réanimation sont le principal facteur influençant les taux d'allaitement dans l'étude européenne Mosaïc. Dans cette étude, les taux d'allaitement des prématurés à la sortie des unités de néonatologie variaient de 70 % en Italie à 24 % en Île-de-France alors qu'ils atteignent 90 % en Suède. Ces taux ont probablement changé ces dernières années et il sera à cet égard intéressant de voir les résultats de l'étude plus récente EPICE dans 19 régions en Europe.

Les principaux bénéfices santé du lait maternel pour le nouveau-né prématuré

La tolérance digestive et le risque d'infections tardives

Le lait de mère accélère le transit, augmente l'activité lactasique chez l'enfant prématuré et permet une progression plus rapide de l'alimentation entérale. Par ailleurs le lait maternel contient des composants particuliers qui soutiennent la maturation du tube digestif. Le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est diminué avec des taux inférieurs à 5 % en cas d'utilisation de lait maternel cru versus 12 % dans le groupe recevant uniquement des préparations pour enfants de faible poids à la naissance (lait pour prématuré). Le risque d'infections tardives est également diminué de moitié par l'utilisation de lait maternel.

Le pronostic cognitif et sensoriel

Le pronostic neuro-développemental des nouveau-nés prématurés est amélioré en cas d'alimentation avec du lait maternel (+ 8,3 QI global à sept-huit ans) dans l'étude de Lucas. L'étude française regroupant les données de la première cohorte EPIPAGE et de la cohorte LIFT du réseau Pays de Loire, montre que, malgré une croissance initiale moins bonne durant l'hospitalisation, les prématurés allaités à la sortie des unités de néonatologie ont un risque moindre de développement sub-optimal à cinq ans pour la cohorte EPIPAGE et à deux ans pour la cohorte LIFT. Le score K-ABC à cinq ans augmente de manière significative avec la durée d'allaitement, suggérant un « effet dose ». Le risque de rétinopathie du prématuré est également diminué.

Le soutien du lien parents-enfants

Les mères d'enfants prématurés expliquent que le don de lait leur permet de rester en lien avec l'enfant dont elles sont séparées en unité de soins intensifs ou de réanimation. Ce lait a donc une importance majeure dans la construction du lien mère-enfant et le renforcement des capacités

parentales. De plus l'allaitement maternel des grands prématurés est favorisé par la mise en place des soins individualisés de développement centrés sur l'enfant et sa famille (présence parentale, peau à peau, etc.).

Au vu des bénéfices du lait de mère pour les nouveau-nés hospitalisés, les quantités de lait de mère reçues par les enfants et les durées d'allaitement maternel sont des indicateurs de la qualité de soins dans les unités de réanimation et de soins intensifs.

Les propriétés nutritionnelles du lait de mère d'un enfant prématuré

Le lait de la mère d'un enfant né prématurément contient durant le mois suivant la naissance légèrement plus de protéines, sodium, acides gras à longues chaînes, facteurs de croissance que le lait de mères d'enfants nés à terme. Même s'il semble mieux adapté aux besoins spécifiques des prématurés, un enrichissement du lait de mère en protéines, énergie, vitamines et minéraux est nécessaire pour les grands prématurés, ceci d'autant qu'il existe une très grande variabilité de sa composition nutritionnelle (voir le chapitre suivant sur l'alimentation entérale).

Les règlementations relatives au don de lait de mère pour son enfant hospitalisé (voir chapitre 60 partie a.)

La circulaire DGS/SP 2 du 16 décembre 1997 recommande la pasteurisation du lait de la mère à son enfant au-delà d'un délai de 12 heures. Avant pasteurisation, une mise en culture est indispensable avec des limites de flore totale ($< 10^5$/ml) et de Staphylococcus aureus ($< 10^4$/ml), au-delà desquelles le lait devra être jeté. En 2005, l'AFSSA propose d'utiliser plus facilement le lait cru de moins de 48 heures en néonatologie, avec une bactériologie du lait de mère souhaitable initialement. L'AFFSA recommande également de pasteuriser le lait si la sérologie maternelle CMV est positive quand l'enfant est un grand prématuré (AG < 32 SA et/ou < 1500 g).

Cependant, en l'absence de recommandations validées et consensuelles, les pratiques d'utilisation du lait de mère cru sont très variables dans les unités de néonatologie au niveau national et international.

Les programmes de soins en faveur du don de lait

Il s'agit de programmes structurés comme le programme de soins individualisés en développement (*neonatal individualized developmental care*, NIDCAP) ou l'initiative hôpital amis des bébés (IHAB). Ces programmes ont en commun le respect des bases physiologiques, la compréhension des besoins individuels et une philosophie de soins centrés sur la famille. Ils offrent ainsi une place centrale aux parents qui deviennent des acteurs essentiels du développement de leur enfant et participent aux soins, notamment à tout ce qui concerne l'alimentation, fonction intrinsèquement parentale. L'implantation du programme IHAB permet d'augmenter le pourcentage de nouveau-nés prématurés recevant du lait de leur mère de 28 à 66 % à deux semaines dans une maternité américaine. Ce programme a été adapté aux besoins spécifiques des enfants hospitalisés en unité de soins intensifs et inclus dix recommandations et trois principes : soins individualisés et adaptés à la situation particulière de chaque mère, soins centrés sur la famille, continuité des soins en anténatal, durant l'hospitalisation et en postnatal.

La promotion du don de lait de la mère pour son enfant hospitalisé

Les obstacles à l'établissement et au maintien de la lactation avancés par les mères sont le manque d'information (personnel soignant non formé), l'anxiété ou le stress, le manque d'intimité, la séparation mère/enfant, le manque de temps, notamment si la mère a d'autres enfants.

Les stratégies qui reposent sur les preuves permettant d'augmenter la prévalence et la durée de l'allaitement de l'enfant prématuré doivent être intégrées dans les pratiques de soins.

La diffusion d'une information claire et objective aux parents

Les parents d'un nouveau-né prématuré doivent être informés des bénéfices du lait maternel pour la santé de leur enfant, des pratiques de l'unité concernant la nutrition du prématuré (notamment de l'utilisation de lait de lactarium

en l'absence de lait de mère). À chaque fois que cela est possible, cette information doit être donnée tôt, avant la naissance de l'enfant. On pourra initialement parler de « don de lait » et non d'allaitement, la décision personnelle de la mère de faire téter son enfant au sein ou non pouvant être abordée plus tard. Si une information sur les bénéfices de l'allaitement maternel est donnée aux mères qui ne souhaitaient pas allaiter, 85 % des mères initient la lactation et elles fournissent 50 % du lait donné à leur bébé le premier mois. De plus, cette information n'engendre pas de « stress » surajouté chez la mère. Les modalités pratiques de démarrage de la lactation doivent également être expliquées.

La mise en route et le maintien de la lactation

Les volumes de lait en début de lactation sont prédictifs de la quantité de lait quelques semaines plus tard et de la durée d'allaitement. Une production de lait optimale favorisera la transition vers des tétées au sein pour les mères qui souhaitent poursuivre l'allaitement maternel.

De manière pratique, la mère doit tirer son lait le plus tôt possible après la naissance. Une première expression dans les six heures qui suivent la naissance donne plus de chance d'obtenir des volumes de lait suffisants à J7. On recommande huit expressions ou plus par 24 heures au départ, avec un maximum de cinq heures d'intervalle la nuit, et ce jusqu'à l'obtention d'un volume de lait suffisant. Le but est d'obtenir un volume quotidien de lait de 500 ml au moins pour un enfant et de 800 ml pour des jumeaux. Le délai entre la naissance et l'obtention d'un volume de lait suffisant peut être long, jusqu'à deux semaines ou parfois plus. La mère doit pouvoir disposer d'un tire-lait adapté dont les modalités d'utilisation doivent lui être expliquées ainsi que la technique d'expression manuelle dont l'utilisation en début et en fin d'expression au tire-lait favorise la mise en route et le maintien de la lactation.

Le relevé journalier des séances d'expression et des volumes de lait permettra d'adapter la conduite pratique de l'expression du lait pour chaque mère.

Si la quantité de lait est insuffisante, il convient de mettre en place un programme individualisé de soutien par du personnel formé. Il est important de vérifier la bonne utilisation du tire-lait et la taille des tèterelles utilisées, de proposer un tire-lait double, et d'augmenter la fréquence des expressions. Le portage en peau à peau, les programmes qui visent à soutenir les mères en diminuant le stress lié à l'hospitalisation permettent également d'augmenter les volumes de lait.

L'apprentissage des tétées au sein

Les étapes de maturation permettant d'obtenir des tétées au sein efficaces ont été décrites par K. Nyqvist. L'enfant peut être mis en peau à peau rapidement après sa naissance. Le réflexe de fouissement est présent très tôt. Dès 28 semaines d'âge corrigé, certains enfants « attrapent » le sein. On observe des trains de succion dès 30–31 semaines, des tétées nutritives dès 32 semaines et des allaitements exclusifs complets parfois dès 34 semaines. **Aucun critère d'âge ou de poids ne doit conditionner les premières mises au sein, le seul critère doit être la stabilité de l'enfant.**

L'évaluation des capacités à téter de l'enfant peut se faire par les parents au moyen de l'échelle PIBBS ou *Preterm Infant Breastfeeding Behaviour Scale*. Les parents deviennent capables d'observer les progrès de leur bébé.

Les tétées doivent être proposées aux signes d'éveil de l'enfant. Les signes qui suggèrent que l'enfant est prêt à téter sont les mouvements des lèvres, l'ouverture de la bouche, l'extension de la langue, le fait de porter ses mains à sa bouche. La mère « demande » à son bébé s'il veut téter en lui touchant doucement les lèvres. Différentes positions d'allaitement sont possibles en veillant à bien soutenir l'enfant pendant la tétée : soutien du dos et de la tête du bébé, maintien en flexion des membres, grasping du bébé. L'apprentissage des tétées est parfois long, notamment pour les enfants instables qui nécessitent un soutien respiratoire prolongé. Les programmes de soins individualisés permettent à la mère de comprendre les signaux donnés par son bébé, ses signes d'éveil ou de fatigue. L'utilisation du biberon doit être évitée tant que le bébé n'a pas acquis une succion mature au sein.

Pour en savoir plus

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants : commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Committee on Nutrition J Pediatr Gastroentero 2010 ; 50 : 85–91.

American Academy of Pediatrics. Section of Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics 2005 ; 115 : 496–506.

Bonet M, Blondel B, Agostino R, et al. MOSAIC research group. Variations in breastfeeding rates for very preterm infants between regions and neonatal units in Europe : results from the MOSAIC cohort. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011 ; 96 : F450–2.

Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. Pediatrics 1998 ; 102 : E38.

Jones E, Spencer SA. Optimising the provision of milk for preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007 ; 92 : F236–8.

Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet 1992 ; 339 : 261–4.

Merewood A, Philipp BL, Chawla N, Cimo S. The baby-friendly hospital initiative increases breastfeeding rates in a US neonatal intensive care unit. J Hum Lact 2003 ; 19 : 166–71.

Nyqvist KH, Häggkvist AP, Hansen MN, Kylberg E, Frandsen AL, Maastrup R. Expansion of the baby-friendly hospital initiative ten steps to successful breastfeeding into neonatal intensive care : expert group recommendations. J Hum Lact 2013 ; 29 : 300–9.

Nyqvist KH, Sjöden PO, Ewald U. The development of preterm infants'breastfeeding behavior. Early Hum Dev 1999 ; 55 : 247–64.

Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants : relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts. EPIPAGE and LIFT. BMJ Open 2012 ; 2 : e000834.

Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants : beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics 1999 ; 103 : 1150–7.

Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ. Lactation counseling for mothers of very low birth weight infants : effect on maternal anxiety and infant intake of human milk. Pediatrics 2006 ; 117 : e67–75.

Sweet L. Expressed breast milk as 'connection' and its influence on the construction of 'motherhood' for mothers of preterm infants : a qualitative study. Int Breastfeed J 2008 ; 3 : 30.

Chapitre 61

Nutrition entérale de l'enfant prématuré

J.-C. Picaud

PLAN DU CHAPITRE

L'alimentation entérale doit être débutée le plus tôt possible chez l'enfant prématuré. Il persiste encore des réticences qui proviennent de l'époque à laquelle l'alimentation entérale précoce était associée à la survenue de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Cependant aucune étude n'a montré que le fait de retarder le début de l'alimentation entérale, permettait de prévenir l'ECUN. En revanche, il est bien connu maintenant que l'absence de nutriments dans la lumière digestive aboutit à une atrophie rapide de la muqueuse intestinale, à des perturbations de la capacité d'absorption des nutriments, à un déficit immunitaire local et à l'exacerbation de réponses inflammatoires qui peuvent avoir un impact en dehors du tube digestif. Les données les plus récentes évoquent un lien entre le retard à l'initiation de l'alimentation entérale et le risque d'ECUN.

Les modalités pratiques

Début

Considérant que le fœtus déglutit environ 150 ml/kg par jour de liquide amniotique (iso-osmolaire) pendant le dernier trimestre de grossesse, il est physiologique de lui apporter une alimentation entérale dès les premiers jours. Le liquide amniotique apporte environ 0,5 g/kg par jour de protéines, 0,3 g/kg par jour d'hydrates de carbone et 0,03 g/kg par jour de lipides. L'alimentation entérale peut être mal tolérée car il s'agit d'une alimentation plus osmolaire que le liquide amniotique, administrée dans un intestin immature dont la motricité est très pauvre, chez un patient en situation de stress. De plus, ces enfants sont colonisés par une flore pathogène caractéristique des unités de néonatologie, c'est-à-dire susceptible de faciliter une prolifération bactérienne, potentiellement à l'origine d'une ECUN induite par le déclenchement d'une cascade inflammatoire consécutive à un déséquilibre du microbiote intestinal.

Il est actuellement recommandé de **débuter l'alimentation entérale aussi tôt que possible**, c'est-à-dire dès que la situation clinique de l'enfant le permet (stabilité hémodynamique, absence de trouble digestif majeur). **Chaque jour, il ne faut pas se poser la question de savoir s'il est possible de débuter l'alimentation entérale, mais bien s'il existe une bonne raison de ne pas le faire.**

L'alimentation entérale minimale (ou « trophique ») consiste à apporter de faibles volumes (20 à 30 ml/kg par jour) de lait maternel ou d'une préparation pour enfants de faible poids à la naissance, durant quelques jours avant d'augmenter significativement et régulièrement la ration entérale, dès que l'alimentation « trophique » est bien tolérée. Cette alimentation entérale minimale est associée à une alimentation parentérale qui permet de couvrir les besoins nutritionnels. Le produit fourni à l'enfant peut être soit du lait de la propre mère, soit du lait de don anonyme provenant d'un lactarium (voir chapitre 60), soit une préparation à base de lait de vache spécifique pour les enfants prématurés. Qu'il s'agisse de lait ou d'une préparation, la dilution n'a pas d'intérêt.

L'administration de colostrum a été proposée à la phase très précoce chez les enfants très prématurés afin de leur apporter un produit qui est riche en protéines fonctionnelles susceptibles de contribuer à la défense de l'organisme. Il s'agit d'administrer de très faibles quantités (0,1 à 0,2 ml, huit à 12 fois par jour). Actuellement, la faisabilité a été démontrée, mais pas encore les bénéfices cliniques pour les enfants prématurés. Cependant, les arguments théoriques sont intéressants en faveur d'un bénéfice potentiel et il n'existe pas de risque évident si cette administration est faite dans de bonnes conditions techniques et d'hygiène.

Les modes d'administration

L'administration de l'alimentation entérale peut se faire **en bolus ou en continu** selon les pratiques de l'unité, car il n'y a pas de fort niveau de preuve en faveur de l'une ou l'autre des modalités. Toutefois, l'alimentation en bolus sur une durée de 15 à 20 minutes semble mieux tolérée et stimule la motricité intestinale. On sait par ailleurs que, plus la durée de l'alimentation entérale est brève, plus les pertes de lipides sur les parois des tubes et seringues sont faibles.

L'augmentation de la ration entérale permettra d'atteindre progressivement une ration suffisante pour couvrir les besoins nutritionnels et arrêter l'alimentation parentérale. Cette augmentation quotidienne est habituellement de 20 à 30 ml/kg par jour chez les enfants prématurés. Cependant, chez les enfants qui présentent un risque élevé d'ECUN (poids à la naissance inférieur à 1000 g, âge gestationnel à la naissance inférieur à 28 SA, restriction de croissance importante inférieure à −2 DS, ou troisième percentile, enfants instables sous inotropes), il est recommandé d'augmenter la ration de façon plus progressive (+10 à 20 ml/kg par jour). La progression de l'alimentation entérale doit impérativement être individualisée, c'est-à-dire reposer sur une évaluation de la tolérance alimentaire quotidienne, voire pluriquotidienne à la phase initiale et chez les enfants à plus haut risque de troubles digestifs (voir ci-dessus).

Il a été démontré que **l'utilisation de schémas d'alimentation** propres à chaque unité et validés et respectés par l'ensemble de l'équipe, permet une progression de l'alimentation et une surveillance plus cohérente que lorsque ce type de schéma n'existe pas. Cela réduit significativement le risque d'ECUN.

Il n'y a actuellement **aucun bénéfice démontré à arrêter l'alimentation entérale en présence d'un canal artériel ou en cas de traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien** pour traiter ce canal artériel. Il est donc raisonnable d'adapter la ration alimentaire en fonction de la tolérance alimentaire de chaque enfant.

Les laits et l'enrichissement

Différents produits sont utilisables pour alimenter les enfants prématurés (tableaux 61.1 à 61.4).

Il est à noter que les **hydrolysats extensifs de protéines** sont des produits dérivés des préparations pour nourrissons, c'est-à-dire élaborés pour couvrir les besoins des enfants nés à terme. Du point de vue nutritionnel, ce sont des préparations qui ne sont **absolument pas adaptées à l'alimentation des grands prématurés** et aucune étude n'a été en mesure de mettre en évidence les bénéfices liés à l'administration de ces produits. Ils restent assez populaires dans les unités qui n'ont pas accès à du lait de don anonyme (lactarium). Cependant, même dans ces conditions, il n'est pas logique de proposer ce type de préparation car il existe des préparations pour enfants prématurés qui sont adaptées pour couvrir les besoins nutritionnels de ces enfants.

Le lait maternel

Il est souhaitable de tout faire pour **disposer de lait maternel** pour ces enfants prématurés, notamment les grands prématurés, et tout particulièrement durant la phase initiale de l'alimentation entérale jusqu'à ce que les enfants atteignent un âge gestationnel corrigé d'environ 36 SA. Cependant, l'allaitement est difficile à mener à bien pour les mères qui accouchent prématurément et les lactariums ne sont pas encore en mesure de couvrir les besoins de tous les enfants prématurés de moins de 36 SA. C'est pourquoi le lait maternel disponible dans les lactariums est bien souvent encore réservé aux enfants à plus haut risque d'intolérance digestive ou d'ECUN. Ainsi, tout doit être fait pour apporter du lait maternel à ces enfants jusqu'à ce qu'ils pèsent au moins 1 500 g. Cela inclut en premier lieu le soutien de l'allaitement maternel des mères qui ont accouché prématurément et l'organisation des professionnels pour disposer de lait maternel collecté (voir chapitre 60).

Seuls les lactariums sont habilités à collecter, traiter et délivrer du lait maternel de don mais les lactariums de France ne reçoivent pas assez de dons de lait pour fournir du lait maternel à tous les enfants prématurés. L'objectif est donc de faire en sorte que ces enfants reçoivent le lait de leur propre mère, qu'il soit cru ou pasteurisé. En 2005, les recommandations de l'Afssaps étaient de proposer du lait maternel cru chez les enfants d'âge gestationnel corrigé supérieur à 32 SA. L'évolution actuelle tend à abaisser cette limite à 28 SA et/ou 1 000 g, limite au-dessous de laquelle une infection bactérienne ou virale (cytomégalovirus) peut avoir des conséquences graves. Les modalités d'utilisation du lait maternel en réanimation néonatale est évoquée dans le sous-chapitre Organisation du don de lait.

L'enrichissement du lait maternel

Si le lait maternel couvre les besoins nutritionnels des enfants nés à terme, ce n'est pas le cas chez les grands prématurés. En effet, le lait de mère ayant accouché prématurément contient plus de protéines et d'énergie que du lait de mère ayant accouché à terme, mais cette différence est modeste (protides : + 10-12 %, énergie : + 15-20 %) et n'existe que durant le premier mois de lactation (tableau 61.1). Ainsi,

Tableau 61.1 Contenu en protéines et énergie du lait maternel au cours du premier mois de lactation chez des mères qui ont accouché à terme (T) ou prématurément (P).

	J3–5		J8–11		J15–18		J26–29	
	T	P	T	P	T	P	T	P
Protides (g/dl)	1,9	2,1	1,7	1,9	1,5	1,7	1,3	1,4
Lipides (g/dl)	1,9	3,0	2,9	4,1	3,1	4,3	3,1	4,1
Glucides (g/dl)	5,1	5,0	6,0	5,6	6,0	5,6	6,5	6,0
Énergie (kcal/dl)	48	58	59	71	62	71	62	70

Adapt d'Anderson et al. Pediatr Clin North Am 1985.

le lait maternel, qu'il soit fourni par la propre mère ou qu'il provienne du lactarium doit être enrichi (« fortifié »).

Pour cela, **on utilise classiquement un des « fortifiers » multi-composants disponibles** en France, qui apporte des protéines, de l'énergie, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments (tableau 61.2). La fortification du lait maternel est classiquement débutée avec ces produits lorsque l'enfant tolère 70 à 100 ml/kg par jour de lait maternel non fortifié. Certains auteurs ont suggéré de débuter la fortification un peu plus tôt (50 ml/kg par jour). C'est envisageable car la plupart des enfants grands prématurés bénéficient actuellement d'une maturation par corticothérapie anténatale et d'un traitement rapide des pathologies respiratoires. Cependant, aucune étude n'a encore pu démonter le bénéfice de cette stratégie. **En pratique, il semble intéressant de commencer la fortification progressivement à partir du moment où une ration d'environ 70 ml/kg par jour est bien tolérée.**

Il existe deux modalités de fortification : standardisée ou individualisée

- **La fortification standardisée repose sur l'addition d'un « fortifier » multi-composant en quantité constante** (en général 3 à 4 g de poudre pour 100 ml) pour tous les enfants (tableau 61.3). Cette fortification a montré son efficacité pour améliorer la croissance des enfants prématurés qui est alors au moins équivalente à celle du fœtus in utero, mais reste parfois inférieure à celle obtenue avec les préparations pour enfants de faible poids à la naissance.
- C'est pourquoi, la **fortification individualisée a été proposée ces dernières années : elle peut être « ciblée » ou « ajustable »**. La fortification ciblée repose sur la mesure de la composition du lait maternel, puis à son enrichissement pour atteindre un contenu en protéines et/ou énergie « cible » qui correspond aux besoins théoriques des enfants concernés. La fortification ajustable correspond à l'addition de protéines ou d'énergie en fonction de la façon dont l'enfant grossit et dont il utilise les apports nutritionnels qui lui sont fournis. Ainsi, chez un enfant qui présente un gain pondéral insuffisant, on rajoute des protéines si le taux d'urée sérique est bas (paramètre utilisable après deux semaines de vie) et on rajoute plutôt de l'énergie si l'urée sérique est correcte (supérieur à 3 mmol/l). À l'heure actuelle, seule la fortification ajustable a fait l'objet d'un essai randomisé démontrant son efficacité pour améliorer la croissance pondérale et le périmètre crânien des enfants prématurés. Dans l'état actuel des connaissances, il est souhaitable d'effectuer une fortification standardisée qui permet de couvrir les besoins théoriques de la population des grands prématurés, puis de surveiller attentivement la croissance, et de compléter par une fortification ajustable si la croissance postnatale est insuffisante (figure 61.1).

Les préparations pour enfants de faible poids à la naissance

Lorsque la mère n'a pas assez de lait maternel, et que la quantité de lait de donneuses disponible n'est pas suffisante, il est possible d'utiliser des préparations à base de lait de vache pour enfants de faible poids à la naissance. Ces préparations ne sont pas toutes identiques et on peut les classer en trois grandes catégories en fonction de l'importance du contenu en protéines et en énergie (tableau 61.4). Ainsi, la préparation de catégorie A sera utilisée chez les enfants d'extrêmement

Tableau 61.2 Principaux composants (par gramme de poudre) des produits utilisables pour supplémenter le lait maternel.

	« Fortifiers » multi-composants			Protéines
	Suppletine®	**Fortipre®**	**Fortema®**	**Nutriprem®**
Énergie (kcal) (kcal)	3,6	3,5	3,5	3,4
Protéines (g)	0,2	0,2	0,3	0,8
Na (mg)	6,6	5,2	8,0	7,8
K (mg)	3,0	13.2	5,3	12,3
Ca (mg)	10	15	15	5,2
Ph (mg)	6	9	9	5,2
Fer (mg)	0	0,3	0	0

Ajout de lipides : Liquigen® (1 g d'émulsion lipidique = 0,5 g lipides)

Ajout de glucides : Dextrine Maltose®

Tableau 61.3 Composition du lait maternel « fortifié » avec des fortifiers multi-composants disponibles en France.

	LM Préma*	LM Préma*			LM Préma*			LM Préma*			Apports cibles
		Supplétine® 4 g/100 ml			Fortéma® 4 g/100 ml			Fortipré® 4 g/100 ml			
			Nutriprem 0,5g/100 ml	Nutriprem 1g/100 ml		Nutriprem 0,5g/100 ml	Nutriprem 1g/100 ml		Nutriprem 0,5g/100 ml	Nutriprem 1g/100 ml	
Quantité (ml)	100	160	160	160	160	160	160	160	160	160	150 à 180 ml/kg par jour
Énergie (kcal)	69,0	134	136	139	133	135	138	133	135	138	110 à 135 kcal/kg par jour
Protides (g)	1,5	3,6	4,3	4,9	4,0	4,7	5,3	3,7	4,3	5,0	3 à 4,5 g/kg par jour
Lipides (g)	3,6	5,8	5,8	5,9	5,8	5,8	5,9	5,8	5,9	5,9	4,8 à 6,6 g/kg par jour
Glucides (g)	6,7	15,3	15,5	15,7	14,7	14,9	15,1	14,9	15,1	15,3	11,6 à 13,2 g/kg par jour
Na (mg)	20	75	81	87	84	90	96	66	72	78	63–105 mg/100ml
K (mg)	49	97	107	117	112	122	131	163	172	182	60–120 mg/100ml
Ca (mg)	29	112	116	120	142	146	150	142	146	150	120 à 140 mg/kg par jour
Ph (mg)	9	55	59	63	71	75	79	72	77	81	60 à 90 mg/kg par jour
Fer (mg)	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	2,8	2,8	2,8	2 à 3 mg/kg par jour
Osm/kg**	300	418	437	462	438	463	479	449	464	479	-

* Lait de mère ayant accouchéprématurément (Schanler et al. Human milk. In Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. Tsang, Uauy, Koletzko and Zlotkin Eds 2005 : 333–356).
** Osmolalité mesurée 24 heures après la préparation (données personnelles). Osmolalité (mosm/kg)/1,14 = osmolarité (mosm/l)

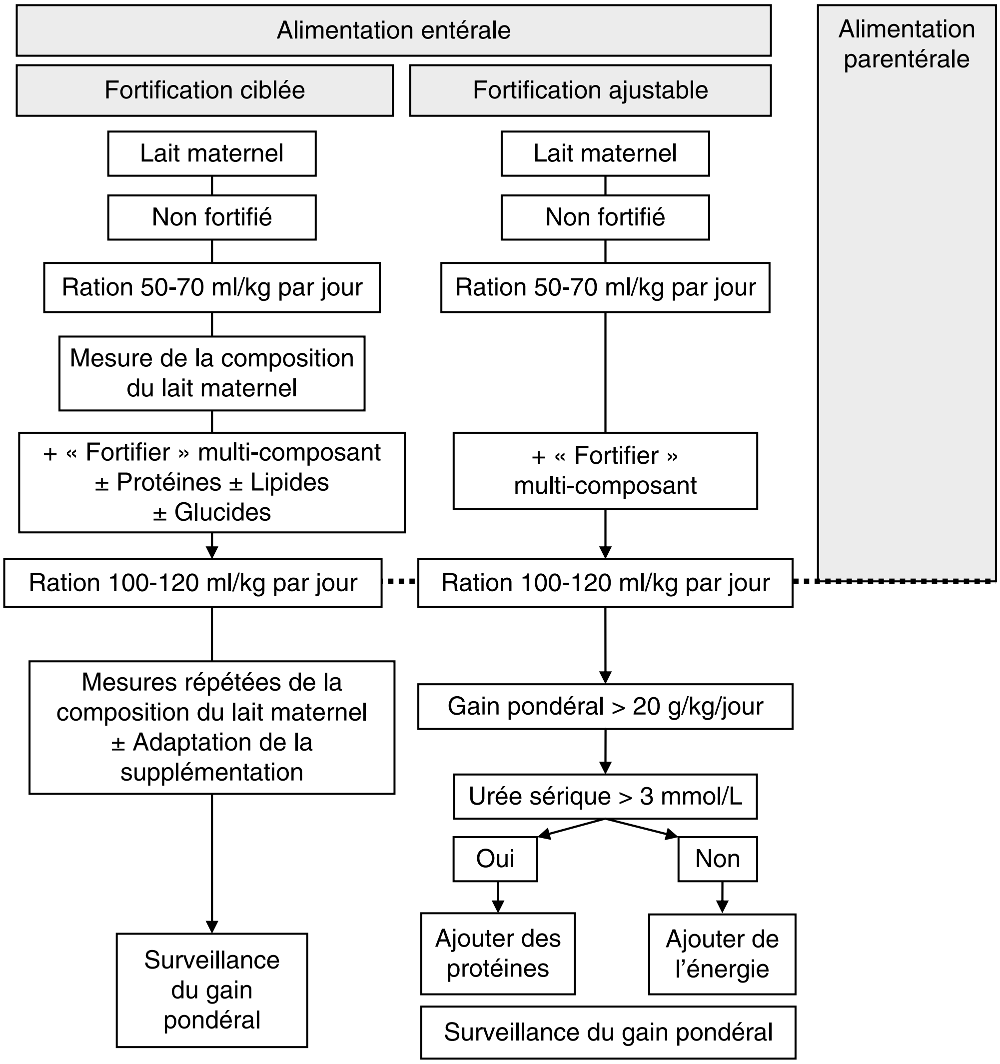


Figure 61.1

Schéma de fortification ajustable intégrée dans la stratégie nutritionnelle.

Tableau 61.4 Contenu en protéines et énergie des préparations pour enfants de faible poids à la naissance (PEFPN) (trois catégories, Cat.) et des préparations pour nourrissons (PPN) ainsi que leurs dérivés (hydrolysats extensifs).

	Lait maternel	PEFPN			PPN (et dérivés)
		Cat. A	**Cat. B**	**Cat. C**	
Protides (g/dl)	1,5	2,8–2,9	2,6	2	1,2–1,8
Énergie (kcal/dl)	69	81	80	72–73	66–71

faible poids à la naissance (PN < 1000 g) qui ont des besoins protéiques et énergétiques particulièrement élevés. Chez des enfants prématurés de poids supérieur à 1800 g, on pourra utiliser d'emblée des préparations de catégorie B. Ces préparations pourront être aussi utilisées en relais des préparations de catégorie A chez les enfants d'extrêmement faible poids à la naissance. Les préparations de catégorie C seront proposées chez les enfants de poids à la naissance supérieur à 1800–2000 g ou en relais des préparations de catégorie B, au moment du retour à domicile et jusqu'à terme théorique. Le choix de la préparation la plus adaptée tiendra compte de l'analyse de la croissance postnatale de chaque enfant et

notamment du fait que le poids est inférieur ou non à –2 DS au moment de la sortie.

Au total, les produits actuellement disponibles pour nourrir les enfants grands prématurés permettent d'individualiser l'alimentation afin de couvrir au mieux les besoins nutritionnels de chaque enfant. Si les protocoles concernant les modalités de l'alimentation sont nécessaires dans chaque service, ils ont pour objectif d'harmoniser les prescriptions d'alimentation au sein de l'équipe, mais ne doivent pas être contraignants au point d'empêcher les professionnels d'effectuer des prescriptions adaptées à chaque situation.

Pour en savoir plus

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants : commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010 ; 50 : 85–91.

Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. Early Hum Dev 2007 ; 83 : 767–75.

Zachariassen G, Fenger-Gron J. Preterm dietary study : meal frequency, regurgitation and the surprisingly high use of laxatives among formula-fed infants following discharge. Acta Paediatr 2014 ; 103 : e116–22.

Chapitre 62

Alimentation parentérale

J.-C. Picaud

Voies d'abord en néonatologie

E. Jourdes

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction : objectifs et principes

L'alimentation parentérale est un élément fondamental de la prise en charge des nouveau-nés, notamment prématurés. La situation de ces enfants se caractérise par :

- **un organisme en phase de développement rapide** (troisième trimestre de la grossesse);
- **une faiblesse des réserves à la naissance**;
- **une immaturité métabolique et digestive** : en particulier, la maturité fonctionnelle du tube digestif ne permet pas d'administrer d'emblée une ration entérale suffisante et l'immaturité métabolique et rénale doivent être prises en compte lorsqu'on administre une alimentation parentérale de substitution.

Au total, ces enfants ont des besoins nutritionnels particulièrement élevés (développement rapide, faibles réserves et interruption du flux nutritionnel placentaire) associés à une immaturité digestive qui rend impérative l'utilisation d'une alimentation parentérale, dont la composition doit être adaptée à l'immaturité rénale et métabolique, notamment à la phase initiale de la prise en charge.

L'objectif de la nutrition parentérale chez l'enfant prématuré est de s'intégrer dans une prise en charge qui permettra une **croissance analogue à la croissance intra-utérine qui est de l'ordre de 20 g/kg par jour à 24–28 SA, puis 15 g/kg par jour vers 32 SA et environ 10 g/kg par jour à 39–40 SA**, en évitant les effets potentiellement délétères à long terme d'un défaut de croissance postnatale sur le développement cérébral et d'un excès de croissance postnatale sur le risque de pathologies cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte. Ainsi, l'objectif de la nutrition parentérale sera à la fois d'éviter une perte de poids initiale importante (> 10 % du poids à la naissance), et de couvrir les besoins nutritionnels particuliers dès la naissance (tableau 62.1) en obtenant rapidement une balance azotée positive, ce qui suppose un apport protéique suffisant et assez d'énergie pour l'utiliser.

L'alimentation parentérale peut être **exclusive** (premières heures ou jours de vie si l'enfant est très instable sur le plan cardiorespiratoire et hémodynamique, phases de repos digestif en cas de troubles digestifs sévères ou en période péri-opératoire) **ou partielle** (le plus souvent). Les recommandations actuelles étant d'alimenter par voie entérale le plus rapidement possible les enfants, l'alimentation parentérale est rarement exclusive.

Cette alimentation peut être **binaire** (acides aminés, hydrates de carbone, ions, minéraux) ou **ternaire** (idem + vitamines + oligoéléments + lipides). Idéalement, l'alimentation parentérale doit être ternaire afin de couvrir tous les besoins de l'enfant. Toutefois, lorsqu'elle est très brève car l'enfant tolère assez rapidement une alimentation entérale importante, elle peut être binaire. C'est le cas lorsque les enfants ont un poids à la naissance supérieur à 1 500 g, ou dans l'attente d'une alimentation parentérale ternaire chez les très grands prématurés, voire en période péri-opératoire.

L'administration d'une alimentation parentérale doit tenir compte des caractéristiques de l'enfant mais aussi des **contraintes galéniques spécifiques** à ce type de préparation, et des contraintes de fonctionnement dans l'établissement qui accueille les nouveau-nés en réanimation. Ainsi, l'alimentation parentérale peut être **standardisée ou individualisée** (« à la carte ») détaillées plus loin.

Tableau 62.1 Besoins en nutriments, ions et minéraux (par kg/j) à la fin de la première semaine de vie en alimentation parenterale.

	J1	Fin 1re semaine
Apports hydriques ml/kg par jour	60–80 (PN ≥ 1500 g)	160–180
	80–100 (PN < 1500 g)	160–180
Acides aminés g/kg par jour	1,5 (PN ≥1500 g)	3–3,5
	2,5 (PN < 1500 g)	3,5–4,5
Glucose g/kg par jour	6–7	12–17
Lipides g/kg par jour	0,5–1	2–3
Énergie kcal/kg par jour	40–50	110–130
Calcium mg/kg par jour	30–40	70–100
Phosphore mg/kg par jour	10–30	50–70
Magnésium mg/kg par jour	3–5*	5–8
Sodium mmol/kg par jour	1–2	2–4
Potassium mmol/kg par jour	1–2	2–4
Chlore, mmol/kg/j	1–2	2–4

Calcium : 40,1 mg/mmol; Phosphore : 31 mg/mmol; Magnésium : 24,3 mg/mmol; Sodium : 23 mg/mmol.
* Attention à ne pas apporter de magnésium initialement si la mère a reçu du sulfate de magnésium, mesurer la magnésémie chez l'enfant.

Chaque équipe doit prendre en compte tous ces éléments pour définir un protocole de nutrition parentérale qui intègre les capacités locales en termes de prescription, adaptation, préparation et administration de ces solutions. Seule la prise en compte du contexte global et du type de patients pris en charge permet de proposer un protocole offrant le meilleur compromis entre la qualité de prise en charge nutritionnelle, la faisabilité pratique et la sécurité pour le patient.

Les besoins nutritionnels

Une nutrition entérale trophique est souvent utilisée et consiste à administrer environ 20 ml/kg par jour de lait pour « nourrir l'intestin » et éviter l'atrophie de la muqueuse intestinale liée au jeun. Tant que ration entérale ne dépasse pas 10–20 ml/kg par jour, il est souhaitable de ne pas l'intégrer dans le calcul des apports hydriques et nutritionnels afin de ne pas pénaliser l'enfant en cas d'arrêt d'alimentation entérale.

Les besoins hydriques

Les besoins hydriques sont assez élevés chez ces enfants en raison d'importantes pertes insensibles d'eau par immaturité cutanée, qui peuvent être aggravées par des pertes digestives ou respiratoires non négligeables. Ces apports doivent donc s'associer à une humidification suffisante de l'air ambiant et de l'air inspiré, quel que soit le mode ventilatoire. Les apports hydriques doivent être débutés aussi rapidement que possible, à hauteur de **70 à 80 ml/kg par jour** selon que l'enfant pèse plus ou moins de 1 500 g à la naissance. Durant les premiers jours de vie, notamment chez les extrêmes prématurés (≤ 28 SA ou 1 000 g), il est indispensable de bien surveiller le bilan hydrique toutes les 8 à 12 heures, en suivant l'évolution du poids et de la diurèse qui permettent d'estimer les **pertes insensibles (égales à : apports hydriques(g) − [différence de poids(g) + volume urine (g)]** durant la période concernée).

L'augmentation quotidienne de l'apport hydrique doit être de 10 à 20 ml/kg par jour, **à adapter** en fonction de la perte de poids (20 ml/kg par jour si la perte de poids dépasse 10 % du PN). En cas de photothérapie, il est nécessaire d'augmenter la ration hydrique (voir chapitre 10), sauf si on utilise de la photothérapie par LED (*Light Emitting Diode*). Par ailleurs, il est essentiel de compenser les pertes hydriques et électrolytiques d'autres causes : diurèse importante (supérieure à 4 ml/kg par heure), pertes digestives ou pathologie chirurgicale en utilisant des valeurs moyennes (tableau 62.2) puis en réalisant un ionogramme afin de personnaliser les apports. La surveillance du bilan sanguin et urinaire est utile pour se guider dans la gestion de l'équilibre hydro-électrolytique (tableau 62.3).

La ration hydrique sera augmentée jusqu'à 160 ml/kg par jour, ce qui permettra de compenser les pertes et d'apporter suffisamment de nutriments pour couvrir les besoins nutritionnels de la plupart des enfants prématurés. Dans certains circonstances (canal artériel persistant, dysplasie broncho-pulmonaire), la ration hydrique totale peut être plus faible (130-140 ml/kg par jour) nécessitant d'adapter la composition de l'alimentation afin de maintenir un apport nutritionnel adéquat.

L'alimentation entérale sera débutée dès que possible, voire dès les premières heures de vie si les circonstances le permettent. Il peut être judicieux, lorsque les volumes apportés par voie entérale sont modestes (inférieurs à 10-20 ml/kg par jour) de ne pas en tenir compte dans les apports hydriques totaux afin de ne pas pénaliser l'enfant en cas d'arrêt d'alimentation entérale.

L'adaptation du volume hydrique nécessite une mesure régulière du poids de l'enfant. Toutefois, la question du poids sur lequel doivent être calculés les apports hydriques, reste débattue. En effet, si on se fixe sur le poids du jour et que la perte de poids est importante, l'apport calculé ne permettra pas de couvrir les besoins. Différentes stratégies sont possibles, dont celle de considérer que l'on peut se fonder sur le poids du jour, sauf si ce poids correspond à une perte supérieure à 10 % du poids de naissance. On peut alors utiliser la valeur correspondante à [PN −10 % du PN]. Cependant, il n'y a aucun consensus et donc aucune recommandation,

Tableau 62.2 Composition ionique des pertes.

	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chlore (mmol/l)	Bicarbonates (mmol/l)
Liquide gastrique	140	15	155	0
Liquide d'iléostomie	80–140	15	115	40
Liquide colique	50–80	10–30	40	20–25
Diarrhée	10–90	10–80	10–110	30–40

Adapté de Tsang 2005.

Tableau 62.3 Surveillance biologique de l'alimentation des enfants grands prématurés de PN < 1500g ou AG < 32 SA.

SANG				
Paramètre	Normes	Rythme	Objectif	CAT
Sodium	135–145 mmol/l (< 150 +++)	*Deux premières semaines :* au début, une à deux fois par jour selon PN, type AP (*cf.* protocole) et selon évolution *Puis* une à deux fois par semaine *Ensuite :* tous les sept–10 jours	**Hypernatrémie ?** ← Excès apports, déshydratation **Hyponatrémie ?** ← Défaut d'apports, pertes urinaires excessives	Adapter apports hydriques et de Na^+
Potassium	4,5–6,5 mmol/l		**Hyperkaliémie ?** ← défaut d'apports en protéines ← catabolisme protéique (HyperK non oligurique) ← déshydratation **Hypokaliémie ?** ← défaut d'apport en K	– ↑ apports protéiques – ↑ apports énergie ± insuline – ↑ apports hydriques – ↑ apports K^+
Chlore	105–115 mmol/l		**Hyperchlorémie ?** ← Déshydratation ← Excès apports (attention aux apports cachés en chlore : avec les autres ions, avec les amines vasopressives) **Hypochlorémie ?** ← Surhydratation dilution ← Acidose respiratoire compensée	– Évaluer la chlorémie corrigée $Cl_{cor} = Cl \times 140/Na$ *si normalisée : réhydratation *si persistante : modifier sources de Na, K "Hypochloémie" should be aligned with "Evaluer Cl" – Évaluer Cl_{cor} *si normalisée → restriction hydrique *si persistante →↑ apports ?, traitement *Diamox* (15 mg/kg par jour)
Réserve alcaline	20–25 mmol/l *(mesurer le pH si RA < 20)*		**Acidose métabolique ?** ← déséquilibre apports : [Na, K] – Cl ← pathologie métabolique **Alcalose métabolique ?** ← Acidose respiratoire compensée	– Modifier équilibre [Na, K] – Cl Rechercher apports cachés de Cl Alcaliniser (acétate, Bicarbonate) si RA < 18 mmol/l ± bilan métabolique
Phosphore	1,8–3 mmol/l *(attention ! normes différentes de l'adulte)*	**J1–J2** puis **1re semaine :** trois fois/semaine **2e semaine :** deux fois/semaine **Ensuite :** tous les 7–10 jours	**Hypophosphorémie ?** ← Défaut d'apport ← Restriction de croissance intra–utérine **Hyperphosphorémie ? (rare)** ← Insuffisance rénale prolongée	– ↑ apports Ph, vérifier rapport Ca/Ph (cibler 0,8–1), surveiller les phosphatases alcalines – ↓ apport Ph, ↑ apports Ca

Tableau 62.3 Suite.

SANG				
Calcium	2–2,8 mmol/l	**J1–J2** puis **1re semaine :** trois fois/semaine **2e semaine :** deux fois/semaine **Ensuite :** tous les 7–10 jours J1–2, -J8–10 puis tous les 10–15 jours	**Hypocalcémie ?** ← Défaut d'apport en Ca et/ou vitamine D ← Défaut d'apports en Mg **Hypercalcémie ?** ← Défaut apports en Ph ++ ← Excès apport en Ca	– ↑ apports Ca, vérifier apports vit D (cibler 25OH vit. D sérique > 75 mmol/l ou 30 ng/ml) – si hypoCa due à HypoMg : apporter 5 mg/kg par jour de Mg IV – ↑ apports Ph, cibler rapport Ca/Ph = 0,8–1 – ↑ apports Ph, ↓ apports Ca
Magnésium	0,8–1,5 mmol/l		**Hypomagnésémie ?** ← défaut apports en Mg **Hypermagnésémie ?** ← sulfate de Mg chez mère ← insuffisance rénale transitoire	– ↑ Apports Mg – Retarder début apports Mg – ↓ Apports Mg
Phosphatases alcalines	150–400 UI/l		**↑ Ph alc ?** ← défaut de minéralisation	Éliminer pathologie hépatique Doser phosphorémie ± ↑ apports Ph Doser vitamine D sérique
Vitamine D	75–300 nmol/L (3à–120 ng/ml)	J1–2, J10, J28 et à la sortie	**Hypovitaminose D** ← défaut d'apport **Surcharge en vitamine D** ← excès d'apport	↑ Apports : Calcifédiol : 20µg (800 UI)/j, 3j Puis Cholecalciferol (800 UI)/j ↓ Apports
Triglycérides	< 250 mg/dl (2,8 mmol/l)	J7 Alimentation parentérale puis 1/sem si : – Apports lipides > 2 g/kg par jour – AG naiss. < 28 SA/PN < 1000 g – Hyperglycémie (mauvaise tolérance métabolique)	**Hypertriglycéridemie ?** ← défaut métabolisation AG (risque d'acidose métabolique)	–↓ apports lipides
Urée	3–5 mmol/l	Après phase initiale (> J7) et fonction rénale normale (créatininémie < 90 µmol/l)	**Urée trop basse** (< 3 mmol/l) **et gain poids insuffisant (< 20 g/kg/j)** NB : si gain poids <20 g/kg/j et urée > 3 mmol/l	↑ apports protéiques ↑ apports énergie

(*Suite*)

Tableau 62.3 **Suite.**

SANG				
Glucose	3–6 mmol/l	En AP (1/j) et si insuline (*cf.* protocole)	**Hypoglycémie ?** ← défaut apports **Hyperglycémie ?** ← excès d'apports	↑ apports en sucres ↓ apports en sucres ± insuline
Bilirubine totale (BT) et conjuguée (BC)	Cholestase si BT > 85 µmol/l (ou 5 mg/dl) et BC > 20 % BT	AP > 7 jours PN ≤ 1000 g ou AG naiss ≤ 28 SA	**Cholestase ?**	Éliminer autre cause (pathologie hépatique, hypothyroidie, etc.) Alimentation entérale ± traitement par *Ursolvan* ± Vitamines liposolubles (A, D, E, K)
URINES				
Paramètre	Normes	Rythme	Objectif	CAT
Sodium et potassium (spot)	Rapport Na/K	J3, J7 puis 1/7–10 jours	**Na/K < 1 :** ← apports sodés insuffisants **Na/K > 1** ← excès apports de sodium ← fuite sodée	Adapter apports de sodium – ↑ apports en Na – Voir le gain pondéral : Si satisfaisant : ↓ apports Na (arrêter la supplémentation Na) Si non satisfaisant :↑ apports Na
Calcium et phosphore et créatinine (spot)	Calciurie (rapportée à la créatininurie) Ca/créat. > 2–2,5 mmol/mmol = hypercalciurie Phosphaturie (rapportée à la créatininurie) Ph/créat. > 6 mmol/mmol = hyperphosphaturie Rapport Calciurie/Phosphaturie < 1		**Hypercalciurie sans phosphaturie (risque de néphrocalcinose)** ← Défaut d'apport de Ph ++ (← Excès apport de Calcium) (← Excès de vitamine D) **Hypercalciurie** <u>et</u> **Hyperphosphaturie** ← acidose métabolique **Hyperphosphaturie** ← apports de Ph excessifs ← apports/absorption Ca insuffisants	– Augmenter apports en Ph • *Phocytan* en alimentation parentérale • *K2HPO4* en alim entérale : 1–2 mmol de Ph – ↓ apports Ca – Doser vit D sérique ± ↓ apports vit D – Chercher cause de l'acidose métabolique +– Alcaliniser – Rééquilibrer les apports en Ca/Ph • en alim parentérale : cibler Ca/Ph = 0,8 à 1 • en alim entérale : cibler Ca/Ph = 2

car aucune stratégie n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres et ce choix doit rester celui de l'équipe.

Enfin, il est important lorsqu'on calcule les apports hydriques, d'intégrer l'ensemble des apports hydriques proposés au patient, notamment les apports médicamenteux ou autres apports en dérivation (par exemple les lipides).

En outre, les variations individuelles des besoins hydriques des patients les plus immatures peut rendre utile l'utilisation d'un apport hydrique complémentaire, et indépendant de la solution d'alimentation parentérale, afin de pouvoir compenser les variations de débit de celle-ci nécessaires par exemple face à une intolérance glycémique.

Au total **le but est que la phase initiale de prise en charge permette d'observer une perte pondérale qui ne dépasse pas 10 % du PN (15 % pour les enfants de PN < 1000 g)**, en maintenant un bon équilibre électrolytique (voir paragraphe Apports en électrolytes) et en amorçant assez rapidement une croissance marquée par un retour au PN avant J7–10.

Les apports en énergie

Les besoins énergétiques de l'enfant prématuré sont au minimum d'environ 40 à 60 kcal/kg par jour (premier jour), atteignant **110 à 120 kcal/kg par jour dès la fin de la première semaine** pour assurer une bonne accrétion protéique. En phase de croissance stable, des apports d'environ 120 kcal/kg par jour suffisent à couvrir les besoins de la plupart des enfants prématurés (environ 50 kcal/kg par jour pour couvrir la dépense d'énergie de base et 60–70 kcal/kg par jour pour la dépense relative à la croissance), mais **des apports plus élevés, allant jusqu'à 150 kcal/kg par jour peuvent être nécessaires dans certaines circonstances particulières** (dysplasie broncho-pulmonaire, etc.).

Ces apports peuvent être administrés sous forme d'hydrates de carbone ou de lipides. Bien que la valeur énergétique ne soit pas tout à fait la même lorsque les nutriments sont apportés par voie parentérale ou entérale, car ils ne se présentent pas tout à fait sous la même forme, (acides aminés versus protéines, glucose versus sucres complexes, proportion de triglycérides à chaîne moyenne), les besoins énergétiques en alimentation parentérale sont considérés comme proches de ceux en alimentation entérale.

Les apports en hydrates de carbone

Concernant les hydrates de carbone (1 g de glucose = 3,7 kcal), la production endogène de glucose est approximativement 6–8 mg/kg par minute (8,5–11,5 g/kg par jour) chez l'enfant prématuré. La capacité maximale d'oxydation du glucose est d'environ 12 mg/kg par minute (17 g/kg par jour). Un apport excessif en hydrates de carbone aboutit à une lipogenèse avec stockage de graisses dans le foie et stéatose hépatique. Un apport insuffisant en hydrate de carbone aboutit à des hypoglycémies potentiellement délétères pour le développement cérébral. Le glucose est le seul hydrate de carbone utilisé en intraveineux.

L'apport de glucose est débuté dès les premières heures de vie à hauteur de 6 à 8 g/kg par jour (6 g/kg par jour si AG < 28 SA) afin d'éviter l'hypoglycémie par interruption brusque du transfert materno-fœtal de glucose. Ensuite, les apports seront augmentés en fonction de la tolérance glycémique qui sera surveillée toutes les trois à six heures initialement car ces enfants sont à haut risque d'hypoglycémie (réserves faibles en glycogène) ou d'hyperglycémie (résistance à l'insuline).

La définition des limites normales de la glycémie à la phase initiale est encore discutée (voir chapitres 77 et 78). La limite inférieure est souvent située à 2,5–2,8 mmol/l (0,45–0,50 g/l) et le seuil supérieur à 8,3–9 mmol/l (1,5–1,6 g/l).

Le risque de fluctuations de la glycémie est d'autant plus élevé que l'âge gestationnel et le poids à la naissance sont faibles. Ces fluctuations sont particulièrement fréquentes pendant la phase d'adaptation et de stabilisation (premières semaines de vie). Leur prise en charge fait appel à l'adaptation des apports en glucose et éventuellement à l'insuline (voir chapitre 78). La réduction des apports en glucose en cas d'hyperglycémie, ne doit pas être trop importante car le cerveau consomme environ 6 mg/kg/min soit environ 8 g/kg par jour d'hydrates de carbone.

Afin de ne pas descendre en dessous de cet apport, il est possible d'envisager une utilisation de l'insuline par voie intraveineuse continue (0,04–0,4 UI/kg par heure). L'indication d'insuline doit être bien pesée car c'est une thérapeutique qui compte des risques (hypoglycémie) et des contraintes (prélèvements capillaires répétés). Les risques peuvent être réduits en utilisant un protocole précis de préparation, d'administration et de surveillance. L'utilisation de l'insuline permettra de fournir une quantité d'énergie suffisante pour pouvoir utiliser l'apport protéique précoce indispensable pour placer les enfants en situation de balance azotée positive très rapidement après la naissance. Il est à noter que l'apport protéique précoce à hauteur de 2–3 g/kg par jour permet de réduire la prévalence de l'hyperglycémie en stimulant la sécrétion endogène d'insuline.

Quoi qu'il en soit, l'augmentation des apports glucidiques peut se faire de deux en deux g/kg par jour et en fonction de la tolérance glycémique. **L'objectif est d'atteinte un apport de 18 g/kg par jour**, c'est-à-dire la capacité maximale d'oxydation du glucose. Le glucose contribue de façon significative à l'osmolarité de la

solution parentérale. L'osmolarité du glucosé à 20 % est de 1020 mOsm/l. Lorsque la solution d'alimentation parentérale est administrée par voie veineuse périphérique, la concentration de glucose dans la solution ne doit pas dépasser 12,5 g/100 ml ce qui correspond à 630 mOsm/l, et est habituellement bien tolérée lorsqu'aucun autre composant susceptible d'augmenter l'osmolarité n'est ajouté à la solution.

Les apports en lipides

Les émulsions lipidiques utilisées en alimentation parentérale permettent d'apporter de l'énergie (9 kcal/g) et ont une faible osmolalité (environ 350–380 mosm/kg). Elles permettent d'apporter des acides gras essentiels (acide linoléique, C18:2n-6 et acide alpha-linolénique, C18:3n-3) et d'éviter un apport glucidique excessif.

L'apport calorique est indispensable pour le bon fonctionnement du métabolisme protéique. Lorsque l'apport en hydrates de carbone augmente au-delà de 18 g/kg par jour, l'oxydation des lipides diminue et est remplacée par une lipogenèse aboutissant au stockage des lipides. Chez le nouveau-né, l'oxydation des lipides atteint son maximum pour un apport lipidique parentéral représentant 40 % de l'énergie non protéique. Il est habituellement recommandé que l'apport lipidique représente 25 à 40 % des calories non protéiques.

Par ailleurs, afin d'éviter tout déficit en acide gras essentiel, un apport lipidique minimum de 0,25 g/kg par jour d'acide linoléique est recommandé chez l'enfant prématuré (0,1 g/kg par jour chez le nouveau-né à terme). La quantité d'émulsion lipidique nécessaire pour couvrir ces besoins est variable selon l'émulsion utilisée car leur composition en acides gras essentiels est différente (tableau 62.4).

Les émulsions lipidiques doivent être administrées de façon continue sur 24 heures afin d'en faciliter la tolérance métabolique. L'apport maximal en lipides se situe entre 2 et 4 g/kg par jour. Un apport de **3 g/kg par jour est en général bien toléré** avec les nouvelles émulsions lipidiques. **Les apports supérieurs nécessitent une surveillance stricte des triglycérides sériques, notamment chez les enfants les plus immatures** (AG < 28 SA et/ou PN < 1000 g) (tableau 62.3). Un apport de 4 g/kg par jour est plus souvent utilisé chez l'enfant à terme qui a un apport en glucose inférieur à 18 g/kgpar jour.

L'administration doit débuter **dès le premier ou deuxième jour de vie**, à hauteur de 0,5 à 1 g/kg par jour et d'augmenter progressivement de 0,5 à 1 g/kg par jour

Tableau 62.4 Principales émulsions lipidiques évaluées en néonatologie.

		Première génération	Deuxième génération		Troisième génération
		Intralipides, Ivelip…	*Medialipides*	*Clinoleic*	*SMOFLIPID*
AGT	**g/100 ml**	**20**	**20**	**20**	**20**
Source AG	Soja	100 %	50 %	20 %	30 %
	TCM	–	50 %	–	30 %
	Olive	–	–	80 %	25 %
	Poisson	–	–	–	15 %
α-tocopherol (Vit. E)	mg/l	27	200	30	200
	mg/g AGPI	0,44	3,3	1,42	3,8
AGPI					
AL (18:2n-6)	% AGT	53	27	12	19
AAL (18:3n-3)	% AGT	7,8	3,5	2,4	2,4
ARA (20:4n-6)	% AGT	–	–	–	–
EPA (20:5n-3)	% AGT	–	–	–	2,4
DHA (20:4n-6)	% AGT	–	–	–	2,2
Phytosterols	mg/l	348	197	327	47

AGPI lait mère en Europe : AL = 11 % ; AAL = 0,9 % ; ARA = 0,5 % ; EPA = 0,2 % ; DHA = 0,3 %.
TCM : triglycérides à chaine moyenne ; AG : acides gras ; AGPI : acides gras polyinsaturés
AL : Ac Linoléique ; AAL : Ac α-Linolénique ; ARA : Ac Arachidonique ; EPA : Ac Eisoapentaénoique ; DHA : Ac Docosahexaénoique ; AGT : acides gras totaux

jusqu'à atteindre 3 g/kg par jour chez l'enfant prématuré. Les travaux (rétrospectifs) qui suggéraient que l'introduction précoce des lipides était délétère ont été contredits par les résultats des études prospectives récentes.

Le choix de l'émulsion lipidique repose sur sa concentration et sur sa composition. Il est souhaitable de n'utiliser que des émulsions lipidiques à 20 %, ce qui permet d'obtenir des concentrations sériques de phospholipides et cholestérol plus physiologiques qu'avec une émulsion à 10 %. Concernant la composition, **il est préférable d'éviter des émulsions de première génération** qui sont uniquement à base d'huile de soja (Intralipides® à 20 %, Ivelip® 20 %, etc.), qui contiennent surtout des acides gras omega-6. Elles favorisent la survenue d'infections tardives (réduction de la phagocytose et de la migration des leucocytes), de cholestase, d'hyperbilirubinémie, l'oxydation des acides gras à longue chaîne et ont des effets pulmonaires négatifs (augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, altération de l'hématose, risque accru de dysplasie broncho-pulmonaire). **Il faut préférer les émulsions de deuxième ou troisième génération** contenant moins d'huile de soja et des sources d'acides gras diversifiées (tableau 62.4). Dans ces émulsions, le soja a été partiellement remplacé par des triglycérides à chaîne moyenne (réduit l'oxydation des AG à longue chaîne) ou par de l'huile d'olive (avec de l'alpha-tocophérol ou vitamine E), voire, plus récemment pas des huiles de poisson (apport d'AG omega-3 à longue chaîne, notamment l'acide docosohexaenoique, DHA). L'utilisation des émulsions contenant 100 % d'huile de poisson n'est pas indiquée en néonatologie. Les dernières données publiées suggèrent que les émulsions de troisième génération pourraient avoir des effets bénéfiques significatifs sur la santé des enfants prématurés. Les études, mêmes si elles nécessitent confirmation dans de plus larges populations, n'objectivent pas d'effets délétères liés à l'utilisation de ces émulsions. La balance bénéfice-risque est donc en faveur de l'utilisation de ces émulsions, notamment chez les enfants à plus haut risque (extrêmes prématurés, alimentation parentérale prolongée).

Chez l'enfant prématuré, la synthèse de carnithine, qui est un élément essentiel pour le métabolisme des lipides, est déficiente. Il peut être intéressant, sans que le niveau de preuve ne permette de l'assurer, d'ajouter de la carnithine (8 mg/kg par jour) dès qu'on ajoute des lipides dans l'alimentation parentérale.

Il convient d'éviter les apports lipidiques en cas d'atteinte hépatique sévère, d'agression infectieuse (sepsis grave), d'ictère sévère, de thrombopénie ou hyperplaquettose, de détresse respiratoire aiguë (HTAP).

L'administration d'émulsion lipidique sur les voies veineuses périphériques n'est pas contre-indiquée et augmente la durée de vie des cathéters périphériques.

Les apports en acides aminés

Les besoins en acides aminés (AA) sont particulièrement élevés chez l'enfant prématuré en raison d'un métabolisme particulier des AA et de besoins spécifiques pour la croissance.

En plus des huit AA essentiels chez l'adulte (Phe, Thr, Val, Leu, Ile, Tyr, Ser, Met), six autres AA sont considérés comme « conditionnellement essentiels » chez l'enfant prématuré (cystéine, tyrosine, histidine, taurine, glutamine et arginine). Un apport insuffisant en AA peut avoir un impact notamment cérébral. Un apport excessif ou un déséquilibre important des AA peut avoir un effet délétère et notamment favoriser la cholestase associée à une alimentation parentérale.

Les solutions d'AA habituellement utilisées pour l'alimentation parentérale du nouveau-né couvrent probablement les besoins de l'enfant prématuré, même s'il est extrêmement difficile d'obtenir des concentrations d'AA proches de celles des enfants allaités, car certains AA ont une solubilité et une stabilité très faibles. En France, les solutions disponibles sur le marché qui semblent les plus adaptées pour l'enfant prématuré, sont le Primene® et Vamimolact®.

L'apport en AA doit débuter **dès le premier jour de vie à hauteur de 1,5 g/kg par jour (si PN ≥ 1 500 g) à 2,5 g/kg par jour (si PN < 1 500 g)**. Ensuite, l'augmentation de 0,5 à 1 g/kg par jour quotidiennement permet d'**atteindre 3,5 (à 4) g/kg par jour** d'apports protéiques en trois à cinq jours, l'apport de 4 g/kg par jour étant utile chez les enfants d'AG < 28 SA et/ou PN < 1 000 g. Des apports élevés dès le premier jour de vie améliorent la synthèse protéique, la sécrétion d'insuline et la tolérance glycémique.

En alimentation parentérale, environ 70 % de la quantité d'azote administré sont retenus, ce qui est proche de la proportion de rétention protéique observée en alimentation entérale. Chez la plupart des enfants prématurés, on observe une balance azotée positive pour des apports d'AA de 2,5 g/kg par jour et des apports énergétiques de 60 à 90 kcal/kg par jour (soit un rapport protido-calorique de 3,8 à 4,1 g/100 kcal). Le respect d'un rapport protido-énergétique équilibré est important. En cas d'excès d'apport par rapport à l'énergie disponible, peuvent apparaître une acidose métabolique (cependant plus souvent due à des perturbations électrolytiques consécutives à une composition ionique inadaptée de la solution d'alimentation parentérale), une hyperammoniémie, un déséquilibre de l'amino-acidogramme, voire une hypo-phosphorémie et une hypokaliémie (« refeeding-like syndrome »).

L'acidose métabolique observée durant la première semaine de vie est le plus souvent due à des perturbations

électrolytiques consécutives à une composition ionique inadaptée de la solution d'alimentation parentérale, notamment à un excès d'apports chlorés (tableau 62.3). Durant les deux premières semaines de vie, l'urée sérique n'est pas un bon reflet du métabolisme protéique car la filtration glomérulaire est en train de se mettre en place avec une urée et une créatinine sériques qui diminueront progressivement au cours des premières semaines de vie. L'élévation de l'urée sérique est donc davantage le reflet de la fonction rénale immature que d'un excès d'apport protéique à la phase initiale. En phase de croissance régulière, après le retour au poids à la naissance, l'urée sérique pourra être un bon reflet du statut protéique. Lorsque le gain pondéral insuffisant, une urée sérique basse (inférieure à 3 mmol/l) nécessitera une adaptation à la hausse des apports protéiques.

Les apports en électrolytes (tableau 62.1)

Les besoins en sodium de l'enfant prématuré sont initialement modestes, puis augmentent après les premiers jours de vie par une fuite rénale de sodium (plus ou moins ions bicarbonate) en raison d'une immaturité rénale (défaut de réabsorption tubulaire) jusqu'à 34 SA environ. Les apports devront tenir compte des apports masqués (médicaments, transfusion…). Les besoins sont de l'ordre de 1-2 mmol/kg par jour les premières 48 heures et seront adaptés en fonction des bilans hydro-électrolytiques. En phase de croissance, des apports de 2 à 4 mmol/kg par jour permettront de compenser les fuites urinaires de sodium et d'obtenir une balance sodée positive, qui est un élément indispensable pour une bonne croissance. L'adaptation de l'apport en sodium sera évaluée sur la natrémie (à maintenir entre 135 et 145 mmol/, sans dépasser 150 mmol/l), la natriurie (maintenir une natriurèse de sécurité comprise entre 10 et 20 mmol/l) et l'évaluation clinique (œdèmes, poids,…). Lorsqu'un enfant ne grossit pas bien alors qu'il a des apports protéiques et périodiques adaptés, il est important d'effectuer un bilan sodé afin de s'assurer que les apports sont suffisants (sodium et potassium urinaires). Il est important de bien adapter ces apports sodés car, lorsque la maturation tubulaire proximale est achevée, les fuites urinaires de sodium sont moins importantes et le risque est celui d'une surcharge hydrosodée nécessitant l'administration transitoire de diurétiques.

Les besoins en potassium (K) sont de l'ordre de de 1–2 mmol/kg par jour les premières 48 heures, sous réserve d'une bonne diurèse (> 1–2 ml/kg par heure), puis de 2 à 4 mmol/kg par jour en phase de croissance. Il était classiquement recommandé de débuter les apports en potassium lorsque la diurèse était installée, mais dans les conditions actuelles de prise en charge, la diurèse démarre de façon beaucoup plus précoce et le risque d'hyperkaliémie est donc réduit. Par ailleurs, les recommandations habituelles quant à l'administration précoce de quantités importantes de protéines, nécessitent impérativement de couvrir les besoins en potassium et en phosphore qui seront plus importants. L'association d'une hypokaliémie à une hypophosphorémie (et une hypocalcémie) caractérise une situation particulière où les apports en ions et minéraux ne sont pas suffisants dans un contexte d'anabolisme protéique élevé.

Les besoins en chlore (Cl) sont de l'ordre de de 1–2 mmol/kg par jour les premières 48 heures, puis de 2–4 mmol/kg par jour. Un bon équilibre chloré est aussi important, notamment le maintien d'un bilan anions-cations positif ([Na+K]-Cl positif de 1 à 2 mmol/kg par jour). Or la quantité de chlore dans les solutions n'est pas prescrite par les néonatologistes mais liée aux produits utilisés pour assurer les apports des autres ions (sodium, potassium, calcium, solution d'AA), ainsi que dans certains médicaments (dont les amines vasopressives). Cet excès d'apport en chlore constitue une charge acide, qui ne peut pas être éliminée par des reins immatures et aboutit donc à une acidose métabolique avec un trou anionique excessif ([Na+K]-Cl > 2, en mmoles/kg par jour). Il faut donc être vigilant quant à ces apports chlorés « cachés » et les supprimer en cas d'hyperchlorémie (remplacer les sources habituelles de sodium et potassium qui sont des chlorures, par du phosphate dipotassique, voire de l'acétate ou du citrate de sodium ou de potassium.

Les besoins en minéraux (Ca, Ph, Mg) (tableau 62.1 et voir chapitre suivant)

Les apports en minéraux sont très importants in utero. L'interruption brusque de ce flux materno-fœtal induit un risque de diminution des taux sériques des principaux minéraux, d'autant plus élevé que le contrôle hormonal est immature. L'utilisation d'apports protéiques élevés dès le premier jour de vie, qui entraîne une consommation de phosphore, doit amener à être attentif quant à la couverture des besoins en phosphore chez les patients, notamment ceux qui associent des réserves faibles et des besoins de croissance élevés (restriction de croissance sévère, extrêmes prématurés) qui courent le risque d'une hypophosphorémie. Celle-ci est associée à une altération du métabolisme énergétique (intolérance glucidique),

des fonctions musculaires (cardiaques : troubles hémodynamiques, respiratoires : sevrage soutien ventilatoire) et immunitaires (infections tardives).

Afin de juger si les apports en calcium et en phosphore sont adaptés, il faut vérifier que la calcémie et la phosphorémie sont normales et qu'il n'y a pas de calciurie importante, source de néphrocalcinose. La surveillance de la calcémie, de la phosphorémie et de la calciurie font partie de la surveillance biologique actuelle des enfants prématurés (tableau 62.3).

La surveillance de la magnésémie peut être utile dans les premiers jours de vie lorsque la mère a reçu du sulfate de magnésium à visée tocolytique ou pour traiter une pré-éclampsie.

L'apport en vitamines et oligoéléments (tableau 62.5)

Il y a assez peu de travaux concernant les besoins réels des enfants prématurés en vitamines et oligoéléments. La référence est souvent celle de l'enfant à terme alimenté avec du lait maternel. Le risque de déficit en vitamines ou oligoéléments existe principalement en cas d'alimentation parentérale exclusive prolongée et de cholestase. Par ailleurs, les vitamines ne sont pas toxiques en cas de surdosage, en dehors de la vitamine A et de la vitamine D.

Quoi qu'il en soit, il n'existe pas actuellement de solution commercialisée en France qui couvre parfaitement les besoins des enfants prématurés pour toutes les vitamines hydrosolubles, liposolubles, ainsi que les oligoéléments. Certaines solutions contiennent l'ensemble des vitamines, mais il est aussi possible d'utiliser des solutions avec des vitamines hydrosolubles d'une part, et des solutions contenant des vitamines liposolubles d'autre part. La solution multi-vitaminique qui permet mieux de se rapprocher des besoins des enfants prématurés est le Cernevit® à hauteur d'un quart de flacon par jour pour les enfants de poids inférieur à 2,5 kg et d'un demi flacon par jour pour les enfants de plus de 2,5 kg. Certaines vitamines sont détruites par l'exposition à la lumière, justifiant de protéger les tubulures et poches de solutions de nutrition parentérale, même s'il n'a pas été démontré de bénéfice clinique.

Concernant les oligoéléments, la situation est à peu près similaire. L'apport de 1 ml/kg par jour de solution OEAguettant® couvre à peu près les besoins nutritionnels des enfants prématurés et à terme. En revanche, elle ne contient que des quantités infimes de fer et ne couvre pas les besoins, notamment si les enfants reçoivent de l'érythropoïétine. Une supplémentation en fer per os associée dès que possible à l'alimentation parentérale sera donc nécessaire.

Tableau 62.5 Apports en vitamines et oligoéléments (par kg de poids et par jour) chez les enfants en alimentation parentérale.

Vitamines hydrosolubles	
Vitamine C (acide ascorbique), mg	15–25
Vitamine B1 (thiamine), µg	350–500
Vitamine B2 (riboflavine), µg	150–200
Niacine, mg	4–6.8
Vitamin B6 (pyridoxine), µg	150–200
Acide folique (vitamin B9), µg	56
Vitamine B12 (cobalamine), µg	0,3
Acide panthoténique, mg	1–2
Biotine, µg	5–8
Vitamines liposolubles	
Vitamine A, UI*	500–1000
Vitamine D, UI	40–160
Vitamine E, UI	2,8–3,5
Vitamine K, µg**	10
Oligoéléments	
Fer, µg	100–250
Zinc, µg ***	400–500
Cuivre, µg ***	20–40
Iode, µg	1–10
Sélénium, µg	5–7
Chrome, µg	0,05–0,2
Molybdène, µg	0,01–0,25
Manganese, µg	0,5–1

* 1 µg RE (rétinol équivalent) = 3,33 IU vitamine A ;
1 µg vitamine D (cholecalciferol) = 40 IU vitamine D (cholecalciferol) ;
1 mg tocopherol = 1 UI vitamine E
** 0,5-1,0 mg de vitamine K à la naissance
*** rapport Zn/Cu < 20

Les modalités pratiques

Les modalités d'alimentation parentérale

Elles peuvent être extrêmement variables en fonction du type de patient pris en charge et du contexte dans lequel il est accueilli : structures pharmaceutiques environnantes, disponibilité de solution standardisée, etc.

La préparation des solutés de perfusion

Les solutés d'alimentation parentérale doivent être préparées de façon aseptique par du personnel formé et, au mieux, dans une infrastructure pharmaceutique spécifique. La préparation des mélanges doit être réalisée soit sous hotte à flux laminaire par filtration stérilisante, soit en isolation stérile par transfert sous vide. Il existe des recommandations internationales en faveur de l'utilisation des solutions standardisées quand c'est possible, avec des restrictions chez les patients qui ont des besoins particuliers, comme certains nouveau-nés, notamment les enfants grands prématurés.

Les solutions standardisées

Les intérêts et les avantages

Les solutions standardisées sont utiles chez les enfants dont la ration entérale est assez importante d'emblée, et qui pourra être augmentée rapidement car leur immaturité est modérée, ne nécessitant qu'une alimentation parentérale de durée brève (enfants de poids à la naissance supérieur à 1500 g, sans restriction sévère de croissance). Elles sont aussi utiles chez les enfants de très faible poids à la naissance, en attendant que les alimentations individualisées soient disponibles. Enfin, elles sont disponibles en permanence et sont utiles lorsque les enfants sont pris en charge dans des établissements qui ne disposent pas d'unité centralisée de fabrication de solutions de nutrition parentérale répondant aux critères très stricts d'hygiène et de sécurité actuellement requis. Ces solutions évitent en effet toute manipulation complémentaire au sein de l'unité de néonatologie, notamment l'ajout de produits (glucose, ions, etc.). Lorsqu'elles sont binaires, elles peuvent être utilisées en association avec des émissions lipidiques administrées en intraveineuse continue en dérivation, ce qui permet très vite de fournir une nutrition complète par voie parentérale.

Au cours des dernières années, la composition des solutions standardisées a évolué, en faisant des outils intéressants pour la prise en charge nutritionnelle des grands prématurés. Il a été démontré que ces solutions permettent d'assurer un apport protéique précoce, et peuvent aider à réduire les erreurs de prescription et les coûts.

La composition et les types

La composition des différentes solutions standardisées disponibles sur le marché sont décrites dans le tableau 62.6.

Elles ont une composition qui permet de couvrir les besoins nutritionnels standard des enfants prématurés ou à terme, mais nécessitent des ajustements, surtout dans les premiers jours de vie, tant que l'enfant est instable sur le plan clinique et biologique. Leur utilisation doit donc être associée à une surveillance biologique stricte (tableau 62.3) afin de pouvoir effectuer des ajouts, notamment d'électrolytes).

- **Les solutions binaires** spécialement élaborées pour l'enfant prématuré (tableau 62.6) ne couvrent que les besoins de base. Elles peuvent nécessiter l'ajout d'électrolytes et de minéraux en fonction des bilans biologiques. En revanche, chez les nouveau-nés qui ont besoin d'une alimentation parentérale prolongée (au-delà de quatre-cinq jours) en raison d'un risque élevé de mauvaise tolérance digestive (PN < 1500 g, hypotrophie sévère, grande instabilité respiratoire ou hémodynamique), ces solutions ne suffiront pas à couvrir les besoins nutritionnels spécifiques.
- L'administration de **lipides en dérivation** est indispensable, ainsi qu'une surveillance biologique précise et une adaptation quotidienne des apports électrolytiques et en minéraux. Par ailleurs, certaines solutions binaires comportent plusieurs compartiments séparés par des soudures non permanentes. Il important de **veiller à ce que ces soudures soient bien ouvertes** au moment de la préparation des poches, car ce n'est pas évident lorsque le contenu des différents compartiments à mélanger est transparent.
- **Récemment, les premiers mélanges ternaires** pédiatriques ont été mis sur le marché (Numetah®, Baxter) (tableau 62.6) sous la forme d'une poche à trois compartiments. Chaque poche contient un mélange stérile apyrogène avec une solution de glucose, une solution pédiatrique d'AA (Primène®) avec des électrolytes et une émulsion lipidique (Clinoleic 20 %®). Le contenu de cette solution peut donc être administré avec ou sans lipides selon la situation clinique. Il existe une solution dédiée aux enfants prématurés et une autre dédiée aux enfants à terme (tableau 62.6). Les apports sont conformes aux recommandations internationales. En revanche, elles doivent parfois être associées à des **apports complémentaires en sodium**. Enfin, elles ne contiennent pas **d'oligoéléments ni de vitamines**, qui doivent être systématiquement administrés en plus. La capacité de la poche est suffisante pour permettre des supplémentations telles que des électrolytes, des oligoéléments, des vitamines et de l'eau pour préparations injectables. Toute supplémentation (y compris de vitamines) peut être faite dans le mélange reconstitué (après ouverture des soudures non permanentes et mélange du contenu des deux ou trois compartiments). Des vitamines peuvent également être ajoutées au compartiment de glucose avant reconstitution du mélange (avant ouverture des soudures

Tableau 62.6 Composition des différentes solutions standardisées disponibles en France.

Pour 100 ml	Pediaven Nouveau-né 1 (APHP)	Pediaven Nouveau-né 2 (APHP)	Formule CHU Lyon (Nutrine)	Formule CHU Tours	NP 100 Prématurés (APHP)	NP 2 (APHP)	Numetah G13 %E* (Fresenius Kabi)		Numetah G16 %E (Fresenius Kabi)	
Type de mélange	**Binaire**						**Ternaire**			
Indications (AMM)	Prématurés et nouveau–nés avant H48	Relais Pediaven 1, jusqu'à un mois	–	–	Nouveau–nés prématurés ou non	Enfants et ados	Nouveau–nés prématurés		Nouveau–nés à terme et < 2 ans	
							2CP	3 CP	2CP	3 CP
Énergie (kcal)	46	46,8	40,8	44,8	68	88	83	91	96	103
Glucose (g)	10	10	8	8,7	15	20	16,7	13,3	20,6	15,5
Lipides (g)	0	0	0	0	0		0	2,5	0	3,1
Protéines (g)	1,5	1,7	2,2	2,5	2	2,0	3,9	3,1	3,4	2,6
Prot./énergie (g/100 kcal)	3,3	3,6	5,4	5,6	2,9	2,3	4,6	3,4	3,5	2,5
Na (mmol)	0,45	2	1,9	0	2	2,5	2,7	2,2	3,1	2,4
K (mmol)	0	1,7	0,9	0	2	3,5	2,6	2,1	3	2,3
Cl (mmol)	0,5	2,6	2,4	0,5	2	2,47	3,9	3,1	3,7	2,8
Lactate ou Acétate (mmol)	1,56 (l)	1,32 (l)	–	–	0,4 (A)	0,53 (l)	3,7 (A)	2,9 (A)	3,9 (A)	2,9 (A)
Ca (mmol)	0,94	0,76	0,75	1,25	0,9	0,75	1,57	1,25	0,82	0,62
Ph (mmol)	0	0,92	0,64	0	1,1	1,13	1,34	1,26	0,85	0,87
Ca/Ph	/	0,8	1,2	–	0,8	0,7	1,2	1,0	1,0	0,7
Mg (mmol)	0,21	0,16	0,2	0	0,2	0,33	0,41	0,31	0,41	0,31
Oligoéléments	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non
Vitamines	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non
Osmolarité (mOsm/kg)	715	790	730	731	1407	1472	1410	1155	1585	1230
Voie veineuse (P : périph., C : centrale)	P ou C	P ou C	P ou C	P ou C	C	C	C	C	C	C

CP : compartiment
* Retiré en juin 2013, nouvelle formule prévue en 2015

non permanentes et avant mélange des solutions et de l'émulsion).

Un risque d'hypermagnésémie associé à l'utilisation de NumetahG13 %E® a été identifié chez les nouveau-nés prématurés et a amené le fabriquant à retirer cette solution du marché en juin 2013. Une solution contenant moins de magnésium devrait à nouveau disponible sur le marché français en 2017.

Au total, même si les solutions se sont améliorées ces dernières années, les supplémentations restent souvent nécessaires. Une réflexion au niveau national est en cours pour proposer des solutions plus nombreuses permettant de mieux répondre à chaque situation, l'objectif étant de réduire, voire de supprimer toute supplémentation dans les unités de néonatologie car aucune ne répond aux critères de sécurité exigés actuellement.

Dans ce contexte d'évolution des produits disponibles pour réaliser une alimentation parentérale, il est particulièrement souhaitable d'effectuer une surveillance biologique rigoureuse chez l'enfant prématuré (tableau 62.3), en particulier l'équilibre électrolytique et la magnésémie (surtout si la mère a reçu du sulfate de magnésium en antepartum), notamment pendant la phase initiale au cours de laquelle l'enfant reçoit une alimentation parentérale.

Les solutions individualisées

Ces solutions requièrent de disposer d'une structure pharmaceutique dans le même établissement, disposant des compétences, des locaux et des organisations spécifiques pour mener à bien ce genre de préparation.

Elles nécessitent aussi des équipes de professionnels entraînés à l'élaboration de solutés de nutrition parentérale et une excellente collaboration entre les structures cliniques et pharmaceutiques.

Elles ont pour avantage de permettre d'adapter parfaitement les apports aux besoins des enfants en fonction de leur évolution clinique et biologique. Elles sont consommatrices en temps : temps de prescription et temps de préparation, ce dernier pouvant être réduit grâce à l'utilisation de programmes informatiques dans les unités de néonatologie et d'automates à la pharmacie. Ce type d'équipement permet aussi de réduire le risque d'erreurs lors de la prescription et lors de la préparation de la solution.

Les modalités d'administration

Quel que soit le soluté choisi, l'unité de néonatologie doit disposer d'un protocole d'alimentation parentérale suivi par l'ensemble de l'équipe (harmonisation des pratiques), seule capable d'assurer la prise en charge nutritionnelle de ces patients en toute sécurité.

Cette alimentation parentérale sera perfusée sur une voie veineuse périphérique si l'osmolarité est inférieure à 800 mOsmol/kg. L'utilisation d'une voie veineuse centrale permet d'administrer des solutions hyperosmolaires et de couvrir plus facilement les besoins spécifiques notamment à la phase initiale.

Il existe différentes voies d'abord pour administrer l'alimentation parentérale.

- **La voie veineuse périphérique** peut être utilisée pour des alimentations parentérales de courte durée (quelques jours) car l'alimentation parentérale doit avoir une osmolarité inférieure à 800 mOsmol/kg, ce qui limite l'apport nutritionnel, bien que l'utilisation d'émulsions lipidiques permette d'apporter un apport énergétique souvent équivalent à 60–70 kcal/kg par jour. Cependant, la durée de vie des épicrâniennes ou des cathlons est souvent brève et l'épuisement du capital veineux rapide.
- **La voie veineuse centrale** doit être privilégiée dès que la durée d'alimentation parentérale est prolongée (PN < 1000–1250 g, restriction de croissance sévère associée à la prématurité, mauvaise tolérance digestive). Ce peut être un cathéter veineux ombilical dans les premiers jours de vie, dont l'utilisation n'est possible que si son extrémité est placée dans l'oreillette droite et pour une durée très brève (trois-cinq jours). La perfusion d'une solution d'alimentation parentérale sur un cathéter artériel ombilical expose à des complications graves et n'est pas recommandée. Les autres voies d'abord centrales et leur technique de pose sont détaillées ci-dessous dans la partie « voies d'abord en néonatologie de ce chapitre ».

Tous les cathéters doivent faire l'objet d'un contrôle radiologique ou échographique visant à localiser exactement leur extrémité qui doit être située à l'origine de la veine cave supérieure ou de la veine cave inférieure. L'utilisation des cathéters veineux centraux dans d'autres indications que pour l'alimentation parentérale doit être découragée. Il est pratiquement impossible de faire une transfusion sanguine à travers un micro-cathéter ou d'effectuer des prélèvements sanguins.

Les pompes de perfusion doivent être adaptées aux faibles débits utilisés en néonatologie. Leur utilisation doit être pratique et simple pour permettre un contrôle des débits, la détection de bulles d'air et d'obstacles sur la ligne de perfusion par mesure en continue des pressions de perfusion. Elles doivent être contrôlées régulièrement.

La protection des tubulures contre la lumière a été préconisée car la vitamine A contenue dans les solutions d'alimentation parentérale est dégradée de façon importante par la lumière, et parce que l'exposition à la lumière provoque des réactions de peroxydation qui aboutit à la production de produits potentiellement toxiques. Il a été proposé d'utiliser des tubulures colorées. Les études les plus récentes ne justifient pas une telle stratégie.

L'utilisation de filtre antibactérien sur la ligne de perfusion est recommandée par la Société Américaine de Nutrition entérale et parentérale mais ne permet pas toujours de réduire les complications infectieuses et n'a pas prouvé sa totale efficacité.

La réfection du pansement protecteur n'est pas recommandée systématiquement, mais uniquement lorsque le pansement est souillé ou lorsqu'il faut inspecter le point d'insertion. Elle s'effectue dans les conditions d'asepsie stricte, commune à toutes les situations de manipulation des voies veineuses centrales.

Les cathéters en silicone ou polyuréthane sont à utiliser de façon privilégiée car le risque de thrombose est moins important qu'avec d'autres matériaux. L'utilisation de cathéters recouverts d'antibiotiques ou de matériaux anti-infectieux n'a pas fait la preuve de son efficacité chez le nouveau-né. L'adjonction d'héparine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention des thromboses et elle est rapidement détruite par les solutions d'alimentation parentérale.

Les complications de l'alimentation parentérale

Les complications seront identifiées grâce à une surveillance clinique et biologique stricte. Elles sont liées soit aux conditions d'administration, soit aux solutés (tableau 62.7).

En cas de nutrition parentérale prolongée peut apparaître une cholestase (voir chapitre 65) qui est due à certains composants de l'alimentation parentérale et à l'absence d'alimentation entérale.

Conclusion

L'alimentation parentérale des nouveau-nés est une prescription complexe et quotidienne car elle nécessite des compétences particulières concernant la prise en charge nutritionnelle de ces patients. Même si de nouvelles solutions permettent maintenant de faciliter cette prescription, elle nécessite une surveillance précise afin de s'assurer de l'efficacité et de l'absence de complications liées à l'alimentation parentérale.

Tableau 62.7 Complications les plus fréquentes de l'alimentation parentérale et principales causes.

	Type de complications	Prévention
Liées au cathéter et aux conditions d'administration	**Malposition du cathéter** Déplacement ou migration secondaire du cathéter • trop haut (thrombose) • trop loin – épanchement pleural ou œdème pulmonaire 🡐 migration dans une veine pulmonaire – épanchement péricardique 🡐 migration dans l'oreillette gauche (suffusion transpariétale)	Technique rigoureuse de mise en place et de contention Contrôle systématique de la position de l'extrémité du cathéter (NB : adjonction systématique d'héparine : pas d'efficacité démontrée. Pas d'effets délétères démontrés : certains suggèrent d'ajouter 0,5 UI/ml d'héparine dans les solutions)
	Thromboses veineuses profondes Obstruction du cathéter 🡐 reflux de sang dans la lumière 🡐 instabilité galénique de la solution perfusée	Surveillance continue de la pression d'infusion (utilisation de pompes adaptées) Vigilance lors des changements quotidiens de soluté de perfusion : éviter toute fuite significative au niveau de la connexion. Vérifier la stabilité galénique des solutions perfusées Vérifier l'absence d'incompatibilité entre les médicaments et les composants des solutions perfusées
	Infections (les plus fréquentes) 🡐 contamination au niveau de l'insertion percutanée 🡐 translocation intestinale (staphylocoques)	Conditions strictes d'asepsie lors de la pose du cathéter et des manipulations de la ligne de perfusion (NB : filtre antibactérien sur la ligne de perfusion : efficacité non démontrée) Soutenir le développement d'un microbiote digestif équilibré

(*Suite*)

Tableau 62.7 Suite.

	Type de complications	Prévention
Liées à la composition du soluté (complications métaboliques)	**Acides aminés (**acidose métabolique, hyperamoniémie) ← Apport excessif d'azote, rapport protido-calorique trop élevé	Adapter les apports
	Glucides ***Hyperglycémie*** ← modification de l'état métabolique (infection) ← apports excessifs : vitesse de perfusion trop rapide, concentration en glucose excessive ← rapport protido-calorique trop faible ← apports phosphorés insuffisants	Éliminer une infection tardive Vérifier le fonctionnement de la pompe à perfusion Adapter les apports protéiques et phosphorés Insulinothérapie
	Hypoglycémie ← insuffisance d'apports, diminution trop rapide (arrêt inopiné des perfusions) ← utilisation d'insuline inadéquate	Vérifier le fonctionnement de la pompe à perfusion. Adapter les apports Adapter doses d'insuline. Adapter les apports
	Lipides – Hypertriglycéridémie : apport excessif en lipides par rapport à la capacité métabolique	Adapter les apports
	Désordres hydro-électrolytiques ← inadéquation entre apports et pertes ← problème d'hydratation	Adapter les apports
	Désordres phospho-calciques Néphro-calcinose ← inadéquation des apports	Adapter les apports
	Cholestase ← certains composants de l'alimentation parentérale et ← absence d'alimentation entérale	Adapter les apports, choisir émulsion lipidique adaptée Alimentation entérale

Pour en savoir plus

Baudouin A, Diouf E, Tall ML, et al. Avantages et spécificités des préparations hospitalières de nutrition parentérale en néonatalogie. Ann Pharm Fr 2015 ; 73 : 150–9.

Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants-it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. PLoS One 2013 ; 8 : e72880.

Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Society for Nutritional Medicine, et al. Neonatology/Paediatrics-Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. Ger Med Sci 2009 ; 7. Doc 15.

Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. ASPEN Board of Directors and Task Force on Parenteral Nutrition Standardization. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. J Parenter Enteral Nutr 2007 ; 31 : 441–8.

Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Parenteral Nutrition Guidelines Working Group ; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism ; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) ; European Society of Paediatric Research (ESPR). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005 ; 41(Suppl 2) : S1–87.

Rigo J, Senterre T. Intrauterine-like growth rates can be achieved with premixed parenteral nutrition solution in preterm infants. J Nutr 2013 ; 143(12 Suppl) : 2066S–70S.

Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, editors. Nutrition of the preterm infant : scientific basis and practice In. 2nd ed. Cincinnati (OH) : Digital Educational Publishing ; 2005. p. 415–8.

Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants-early introduction of lipids and use of new lipid emulsions : a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012 ; 96 : 255–68.

Voies d'abord en néonatologie

Les indications d'une voie d'abord vasculaire en néonatologie sont essentiellement représentées par l'existence d'une détresse vitale, d'une grande prématurité, d'hypoglycémies malgré des apports oraux adaptés, d'une infection, de pathologies chirurgicales ou cardiaques.

Le choix de la voie d'abord est fonction de l'urgence de la perfusion et du capital veineux.

L'abord veineux périphérique

C'est la technique la plus utilisée et à moindre de risque de complication.

La voie épicrânienne

Les veines du scalp peuvent être facilement ponctionnées chez le nouveau-né. La veine supra-trochléaire, la veine temporale superficielle et la veine rétro auriculaire constituent les veines de choix pour la voie épicrânienne. L'épicrânienne est composée d'une aiguille métallique de deux à trois centimètres de long et de trois à quatre millimètres de diamètre. Elle est munie d'une ailette qui favorise sa mise en place et sa fixation sur la peau. La partie métallique reste en place dans la veine, une bonne fixation est nécessaire de façon que l'aiguille ne lèse pas la veine.

La voie veineuse périphérique (VVP)

Toutes les veines périphériques peuvent être abordées, aussi bien au membre supérieur qu'au membre inférieur. La veine jugulaire externe peut également être utilisée. Les veines périphériques sont utilisables pour une nutrition parentérale de courte durée, en complément de l'alimentation entérale.

Le matériel

Des cathéters courts ou canules en plastique sont disponibles.

Composés de polyéthylène, de téflon (peu rigide et mieux tolérés) ou vialon (cathlon) sont les cathéters les plus utilisés chez le nouveau-né. Leur taille varie de 20 à 24 G.

Les complications

Les complications de la VVP sont peu fréquentes et généralement bénignes :

- infection : ce risque est minimisé par les précautions d'asepsie au moment de la pose ;
- thrombose : le risque augmente avec la durée d'utilisation du cathéter, il est minime au-dessous de 72 heures ;
- vasospasme ;
- hématome ;
- embolie gazeuse, cruorique ;
- veinite, diffusion sous-cutanée et risque de nécrose, notamment en cas de perfusion de solutés hyperosmolaires et de produits irritants. Ce risque est moindre en prenant la précaution de ne pas perfuser des solutés dont l'osmolarité est supérieure à 600 mOsm.

La voie veineuse centrale

La voie veineuse centrale (VVC) correspond au placement d'un cathéter dans la veine cave supérieure ou inférieure ou à l'entrée de l'atrium droit.

La VVC a pour principales indications :

- la nutrition parentérale prolongée (en particulier chez l'enfant prématuré) ;
- les situations de réanimation d'urgence qui nécessitent par exemple la perfusion rapide de solutés de remplissage ;
- des indications plus rares comme la réalisation d'une épuration extrarénale ou d'une circulation extracorporelle.

Elle permet en outre le monitorage des pressions.

La VVC est insérée par voie percutanée, soit directement dans un gros vaisseau, soit par cathétérisme d'une veine périphérique pour atteindre les gros vaisseaux (PICC). Pour un usage fréquent, continu et prolongé, une voie tunnélisée de type Broviac pourra être envisagée, à part le cathétérisme ombilical.

La VVC insérée par une veine périphérique et les cathéters centraux tunnélisés sont recommandés pour la nutrition parentérale prolongée du prématuré et du nouveau-né.

Le risque élevé de complications, potentiellement graves, doit faire poser l'indication de façon prudente après évaluation de la balance bénéfices/risques.

Le cathétérisme veineux ombilical

L'indication

Le cathétérisme ombilical constitue la voie d'urgence spécifique du nouveau-né.

La voie ombilicale peut être utilisée pour la nutrition parentérale du nouveau-né. Elle constitue souvent une voie d'attente avant la mise en place d'une VVC de type cathéter épicutanéo-cave.

Le matériel

La pose se fait dans des conditions d'asepsie chirurgicale.

• Cathéter de cathétérisme ombilical, dont la taille est de 3,5 French pour les moins de 1 000 g, 5 Fr pour les enfants de plus de 1 000 g ; il peut être mono- ou bi-lumière. Les voies doivent toutes être préalablement soigneusement purgées.

• Gants et sur-blouse stériles, champs stériles, champs de table, lacette ou fil pour faciliter l'hémostase, lame de bistouri, porte-aiguille, ciseaux, pince, compresses stériles, un ou deux robinets, une ou deux seringues de NaCl 0,9 %, fils ou stéristrips de fixation

La technique

Enfant installé en décubitus dorsal, éventuelle poche à urine en place, sur table radiante ou en incubateur.

Après désinfection du site, section du cordon à un centimètre de la jonction entre la peau et la gelée après avoir placé une lacette autour du cordon permettant l'hémostase si besoin.

La veine apparaît béante, les deux artères sont plus petites et saillantes.

La veine est cathétérisée par le cathéter purgé et monté sur un robinet à trois voies, et introduit à l'aide d'une pince fine. L'introduction doit être facile sans sensation de butée. La veine ombilicale décrit un trajet sous-péritonéal selon une orientation en haut et à droite en direction du bord inférieur du foie. Elle rejoint la veine cave par le canal veineux d'Ariantius formé par la réunion de la veine ombilicale et de la branche gauche de la veine porte.

Soit le cathéter se place en position centrale, soit il adopte une position périphérique dans les veines sous-hépatiques. En position centrale, le retour sanguin en aspiration douce est franc.

Le positionnement de l'extrémité distale est fonction du poids de l'enfant, en position centrale : $(3 \times \text{poids} + 9)/2 + 1$.

La réalisation d'une radiographie thoracique de face est indispensable pour contrôler la position de l'extrémité distale du cathéter. Elle doit être placée à l'entrée de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite, soit en regard de la coupole diaphragmatique droite sur le cliché thoracique, c'est-à-dire en regard de la vertèbre T9. Elle devrait être placée en dehors du sac péricardique pour éviter le risque d'effusion péricardique et de tamponnade.

Parfois, il n'est pas possible de cathétériser le canal d'Arantius et le cathéter se retrouve en position sous-hépatique. Une résistance est perceptible à l'insertion et le reflux de sang n'est pas franc. Il est parfois tenté de placer le cathéter en bonne position en appliquant une pression manuelle sur le quadrant supérieur droit du foie.

Les complications

Le risque de complication augmente si le cathéter veineux ombilical est laissé en place plus de 14 jours :

- infection : septicémie, omphalite, abcès hépatique. Le risque est minimisé par :
  - le respect des procédures de désinfection (et il ne faut pas renfoncer un cathéter qui a été placé plusieurs heures auparavant) ;
  - la limitation de la durée de cathéter ombilical à cinq jours maximum ;
- hémorragie ;
- « fuites », défaut de perfusion du soluté ;
- phénomène thrombotique et thrombo-embolique : thrombose porte ou cave ;
- nécrose hépatique : lorsque le cathéter est en position périphérique, il doit être positionné entre trois et cinq centimètres ;
- perfusion intra-péricardique et perfusion intra-péritonéale ;
- arythmie cardiaque ;
- en cas de malposition dans le système porte : hypertension portale, thrombose portale, cavernome porte, nécrose hépatique.

La surveillance

Elle porte sur le risque de retrait accidentel et de déplacement, le risque hémorragique, l'aspect de l'ombilic, l'aspect abdominal, l'aspect des téguments, des courbes de pressions, les alarmes d'occlusion.

Le cathétérisme ombilical par micro-cathéter : « kit de Haumont »

Il s'agit d'une technique qui permet l'introduction d'un cathéter fin en silicone par voie ombilicale. Le cathéter est placé dans un introducteur. Son extrémité distale dépasse de un à deux millimètres. Le cathéter est immobilisé à l'aide d'une pince Kocher. L'introducteur contenant le cathéter est placé dans la veine ombilicale selon la même technique qu'un cathéter veineux ombilical « classique ». L'introducteur est retiré progressivement tout en faisant coulisser le cathéter grâce à une pince fine dans la veine ombilicale jusque dans la veine cave inférieure.

Le cathétérisme épicutanéo-cave, cathéter inséré par une veine périphérique (PICC)

Le cathétérisme par voie épicutanéo-cave représente la voie d'abord de choix pour la nutrition parentérale prolongée du nouveau-né prématuré.

Le matériel

Les cathéters souples en silicone et polyuréthane seront préférés pour la nutrition parentérale car le risque thrombotique et traumatique est moindre par rapport aux autres matériaux (polyvinylchloride, polypropylène, polyéthylène).

La technique

Les veines distales des membres seront choisies en priorité mais leur calibre doit être suffisant pour accueillir le cathéter. Les veines du pli du coude, la veine axillaire, la veine basilique sont éligibles.

La prévention de l'hypothermie par des langes chauds est importante.

Après repérage de la veine à ponctionner, une asepsie chirurgicale sera réalisée.

Une analgésie préalable doit être proposée de façon systématique : une anesthésie locale par crème Emla ou une sédation par antalgique de type sufentanyl ou nalbuphine si possible.

Il est recommandé de disposer d'un protocole écrit dans l'unité de SI pour le contrôle de la douleur lors des gestes invasifs.

La ponction cutanée se fait à distance de la veine. Après obtention d'un retour sanguin, le cathéter est introduit dans l'aiguille creuse (ou la canule d'introduction selon le matériel) à l'aide d'une pince fine. La progression du cathéter doit se faire sans résistance.

La longueur d'insertion est variable en fonction du poids de l'enfant et du site de ponction, elle doit être estimée au mieux afin d'éviter les mobilisations répétées.

Un contrôle de la position du cathéter se fait membre en position de fonction par radiographie après opacification par un produit de contraste (selon la nature du cathéter).

Le cathéter doit être solidement fixé sans immobilisation du membre et les articulations doivent rester libres.

La surveillance

La surveillance est pluriquotidienne et permet le dépistage des complications : point de ponction, repère, coloration du membre, œdème, alarmes de pressions.

Les complications

Elles peuvent être :

- liées à la ponction : hématome, hémothorax, ponction artérielle, chylothorax, effusion médiastinale ou pleurale, blessure nerveuse (plexus brachial, ganglion stellaire), embolie gazeuse ;
- liées à l'insertion : perforation cardiaque, troubles du rythme ;
- complications d'entretien : thrombose et thrombo-embolie, troubles du rythme, infection nosocomiale, endocardite.

L'utilisation en routine de l'héparine pour prévenir le risque thrombotique n'est pas recommandée.

Le changement systématique des voies veineuses centrales ne permet pas de réduire le risque infectieux.

Les autres VVC (moins utilisées en néonatologie)

La ***voie sous-clavière*** est le site d'insertion à privilégier. Le risque inhérent à la pose est essentiellement représenté par le pneumothorax et l'hémothorax. Chez l'enfant, le risque inhérent à la pose d'une VVC sous-clavière n'excède pas ceux liés à une autre voie d'abord centrale dans des conditions de pose appropriées.

L'enfant sera placé en décubitus dorsal avec un billot placé sous l'épaule de façon à ouvrir l'angle costo-claviculaire. La ponction se fait à la jonction du tiers externe et des deux tiers internes de la clavicule, en passant sous la clavicule et en direction de l'épaule controlatérale. La pose se fait selon la technique de Seldinger.

Des voies mono-lumières, bi et tri-lumières sont disponibles. Il est conseillé d'utiliser le nombre de lumière minimal en fonction des besoins de perfusion. Les voies multi-lumières sont plus à risque de complications infectieuses. Si une voie bi-lumière est requise, une voie sera consacrée à la nutrition parentérale, l'autre voie sera utilisée pour l'administration des médicaments.

L'extrémité distale du cathéter sera placée à un demi-centimètre en amont de l'entrée du cœur sur la radiographie thoracique. Le cathéter doit être parallèle à la paroi vasculaire de façon à réduire le risque de perforation.

La ***voie fémorale*** est moins confortable pour l'enfant, les risques thrombotiques de la veine cave inférieure et les risques infectieux sont supérieurs à l'abord sous-clavier et jugulaire interne. L'extrémité distale du cathéter devrait se situer au-delà des veines rénales.

La ***voie jugulaire interne*** peut être utilisée chez le nouveau-né. La pose écho-guidée permet de réduire les complications au cours de cathétérisme.

La voie intra-osseuse

Voie à réserver aux situations d'urgence vitale immédiate quand les autres accès vasculaires sont impossibles.

L'abord artériel

Le cathétérisme de l'artère ombilicale

La voie d'abord artérielle ombilicale permet la surveillance invasive de la pression artérielle chez le nouveau-né. Elle offre l'avantage de pouvoir réaliser des prélèvements sanguins artériels pour surveillance des gaz du sang en cas de détresse respiratoire sévère.

L'extrémité distale du cathéter doit se situer au-delà du diaphragme pour réduire les complications vasculaires.

Le risque de complication augmente si le cathéter artériel ombilical est laissé en place plus de cinq jours.

Les autres cathétérismes artériels

Le cathétérisme de l'artère radiale est possible chez le nouveau-né après vérification de la perméabilité de l'arcade palmaire par la manœuvre de Allen.

Pour en savoir plus

Albrecht K., Nave H., Breitmeier D., Panning B., Tröger H.D. Applied anatomy of the superior vena cava-the carina as a landmark to guide central venous catheter placement. Br J Anaesth 2004 ; 92 : 75–77.

Costa P. Bueno M, Oliva CL, Elci de Castro T, Ponce de Camargo P, Kimura AF. [Analgesia and sedation during placement of peripherally inserted central catheters in neonates]. Rev Esc Enferm USP 2013 ; 47 : 801–807.

Gazitua R. Wilson K., Bistrian B.R., Blackburn G.L. Factors determining peripheral vein tolerance to amino acid infusions. Arch Surg 1979 ; 114 : 897–900.

Haumont D. de Beauregard V.G., Van Herreweghe I., Delanghe G., Ciardelli R., Haelterman E A new technique for transumbilical insertion of central venous silicone catheters in newborn infants. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 988–990.

Koletzko B. Goulet O., Hunt J., Krohn K., Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005 ; 41 Suppl 2 : S1-87.

Male C. Julian J.A., Massicotte P., Gent M., Mitchell L.; PROTEKT Study Group. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. Thromb Haemost 2005 ; 94 : 516–521.

Pittiruti M. Hamilton H., Biffi R., MacFie J., Pertkiewicz M.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition : central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clin Nutr 2009; 28 : 365–377.

Schlesinge A.E., R.M. Braverman, DiPietro M.A. Pictorial essay. Neonates and umbilical venous catheters: normal appearance, anomalous positions, complications, and potential aid to diagnosis. AJR Am J Roentgenol 2003 ; 180 : 1147–1153.

Sigaut S., Skhiri A., Stany I., et al. Ultrasound guided internal jugular vein access in children and infant: a meta-analysis of published studies. Paediatr Anaesth 2009 ; 19 : 1199–1206.

Chapitre 63

Métabolisme postnatal et besoins nutritionnels en calcium, phosphore et magnésium

chez le prématuré en alimentation parentérale ou entérale

C. Pieltain, Th. Senterre, V. de Halleux, J. Rigo

En hommage à Jacques Senterre : il fut un pionnier de la néonatologie européenne. Il a donné à la nutrition des prématurés ses lettres de noblesse.

PLAN DU CHAPITRE

Physiologie du métabolisme des minéraux et besoins nutritionnels chez le prématuré en alimentation parentérale ou entérale

Après la naissance, l'interruption du transfert transplacentaire, la persistance de besoins métaboliques élevés et les apports faibles en minéraux administrés au cours des premiers jours sont à l'origine de l'ostéopénie du prématuré et de l'augmentation du risque de fracture au cours des premières semaines de vie. L'amélioration progressive de la nutrition parentérale et entérale au cours du temps a permis de prévenir ces désordres métaboliques sévères. Néanmoins, des études récentes suggèrent que des progrès restent nécessaires pour éviter les perturbations de l'homéostasie des minéraux au cours des premières semaines de vie et pour favoriser la minéralisation osseuse particulièrement chez les prématurés de très faibles poids à la naissance.

Les bases physiologiques de la minéralisation osseuse (figure 63.1)

Au cours de la vie fœtale

Au cours de la vie fœtale, le métabolisme phosphocalcique est totalement orienté pour favoriser la rétention minérale osseuse. La minéralisation fœtale au cours du dernier trimestre de la gestation est particulièrement élevée ; 2,3–3,2 mmol/kg par jour de calcium, 2,4–2,7 mmol/kg par jour de phosphore et 0,12–0,20 mmol/kg par jour de magnésium (le tableau 63.1 rappelle les facteurs de conversion utiles pour passer de mmol en mg). La densité minérale osseuse augmente progressivement au cours du troisième trimestre de la gestation. Chez le fœtus, la croissance et la minéralisation sont les principales composantes du turnover osseux, le remodelage osseux est quasi inexistant.

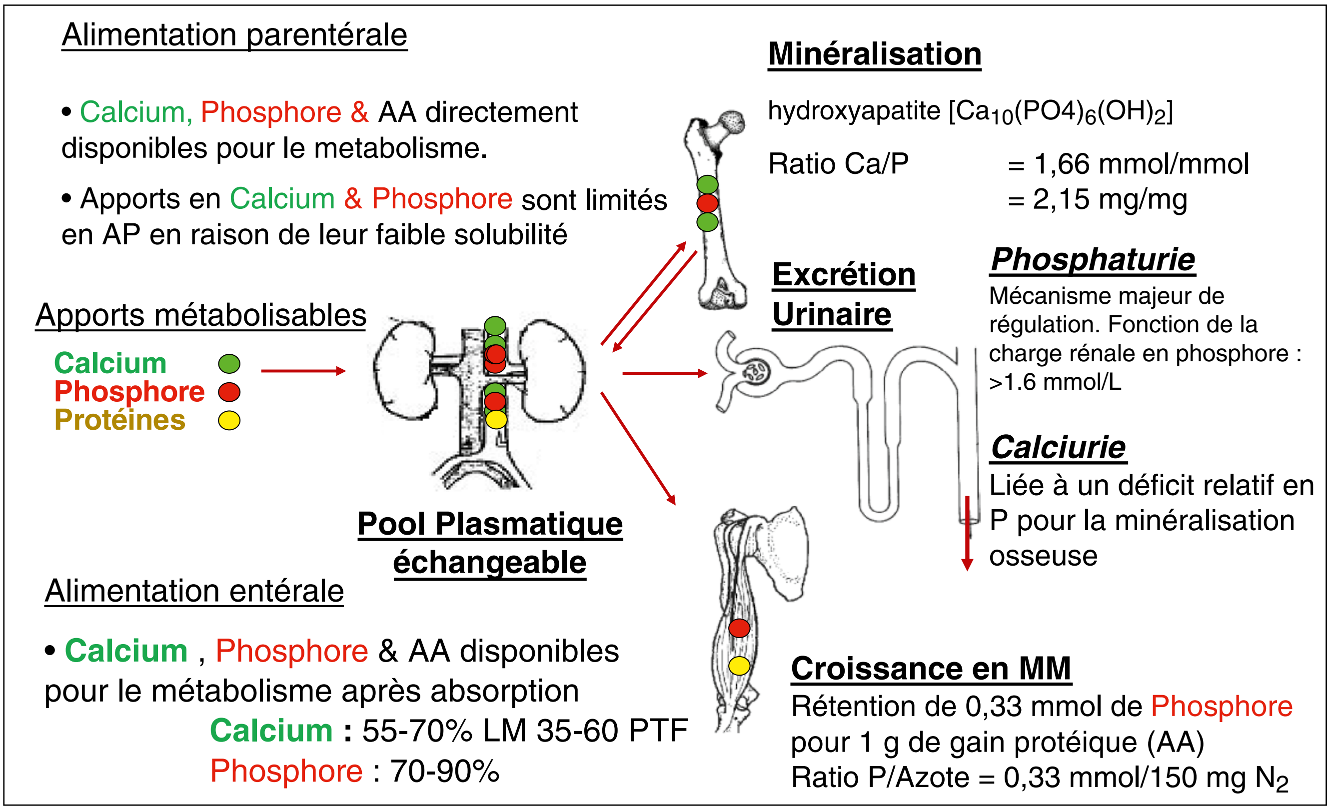


Figure 63.1

Physiologie du métabolisme phosphocalcique chez le prématuré en alimentation parentérale ou entérale.
LM : lait maternel ; PTF : préparation pour enfants de faible poids à la naissance.

Tableau 63.1 Facteurs de conversion de mmol en mg dans les différents milieux.

	mmol→mg	mmol/L →mg/dL	mmol/mmol créatinine → mg/g de créatinine
Calcium	40	4,0	354
Phosphore	31	3,1	274
Magnésium	24	2,4	212
Ca/P	1,3	-	-

Après la naissance

Après la naissance, le métabolisme phosphocalcique s'adapte à l'interruption des apports transplacentaires, et à l'hypocalcémie transitoire qui en résulte, par une activation des mécanismes de régulation et par la sécrétion de parathormone. La composante remodelage du turnover osseux est stimulée pour maintenir l'homéostasie calcique, mais aussi pour modifier l'architecture osseuse en vue de renforcer la structure osseuse et de réduire le risque fracturaire. L'activité ostéoclastique libère ainsi des minéraux qui rejoignent le pool échangeable de minéraux disponibles pour le métabolisme osseux, réduisant partiellement les besoins nutritionnels en minéraux par rapport aux besoins fœtaux.

Les besoins en minéraux

L'accrétion fœtale a toujours servi de modèle pour déterminer les besoins nutritionnels en minéraux chez le prématuré. Toutefois, une meilleure connaissance de la physiologie fœtale et postnatale du métabolisme phosphocalcique permet de nuancer quelque peu cette approche. En effet, après la naissance, ce sont les apports satisfaisants en minéraux métabolisables, soit fournis par l'alimentation parentérale, soit disponibles pour l'organisme après absorption par le tube digestif, qu'il faut évaluer pour définir des recommandations. Près de 98 % du calcium métabolisable est déposé dans l'os avec le phosphore sous forme d'hydroxyapatite [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] dont le rapport molaire Ca/P est de 1,6. En revanche, une autre partie du phosphore métabolisable est utilisée, liée à la rétention protéique ou azotée dans la proportion de 0,33 mmol de phosphore par gramme de protéines (160 mg d'azote). L'absorption digestive étant incomplète en alimentation entérale, on comprend que les besoins nutritionnels diffèrent quantitativement mais aussi en termes de rapport Ca/P entre l'alimentation parentérale et l'alimentation orale.

En utilisant la technique des balances métaboliques chez le prématuré, il a été montré que pour un apport métabolisable (réellement absorbé ou administré en parentérale) de 2,0 à 2,5 mmol/kg par jour de calcium, 2,5 à 2,7 mmol/kg par jour de phosphore et de 0,10 à 0,23 mmol/kg par jour de magnésium, il est possible de couvrir les besoins nécessaires pour assurer une minéralisation osseuse adéquate, éviter l'ostéopénie et supprimer le risque fracturaire. Ces données peuvent être utilisées comme base pour définir les besoins en minéraux après la naissance chez le prématuré.

Les apports

L'alimentation parentérale

Quels sels ?

Le calcium en alimentation parentérale peut être fourni sous forme de gluconate, de chlorure, ou de glycérophosphate. Le gluconate calcique est progressivement abandonné par l'industrie pour permettre de limiter les apports en aluminium à moins de 5 μg/kg par jour selon les recommandations de la FDA. En cas d'utilisation, il convient d'éviter les ampoules en verre plus contaminantes. Le chlorure calcique apporte une charge en chlore qui doit être soigneusement comptabilisée dans la charge anionique pour éviter le développement d'une acidose métabolique. Le glycérophosphate calcique, avec son rapport molaire de 1, est une excellente source de calcium et de phosphore en alimentation parentérale, mais son absence d'enregistrement à usage parentéral empêche la généralisation de son utilisation.

Le phosphore peut être fourni sous forme inorganique (phosphate de sodium ou de potassium) ou sous forme de sel organique (glucose 1 phosphate, fructose 1–6 diphosphate, glycérophosphate de sodium). Ainsi, en dehors du glycérophosphate de calcium, le phosphore apporté en alimentation parentérale est toujours associé à des apports en sodium ou en potassium ce qui limite son utilisation au cours des premiers jours de vie.

Le magnésium est généralement fourni sous forme de sulfate de magnésium, l'utilisation de chlorure étant limitée en raison du risque d'acidose métabolique.

Les besoins en minéraux en alimentation parentérale (tableau 63.2)

Chez les prématurés, les recommandations nutritionnelles en alimentation parentérale sont en cours de révision suite à la publication de nombreuses études suggérant que l'utilisation d'une alimentation parentérale optimale dite « agressive », > 2,5 g AA/kg par jour et 50 kcal/kg par jour le premier jour de vie, augmentant ensuite jusqu'à 4 g d'AA/kg par jour et ≈ 120 kcal/kg par jour, induisait une rétention azotée positive dès le premier jour de vie, associée à une augmentation des besoins précoces en phosphore et potassium. Ainsi, des hypophosphatémies sévères accompagnées d'hypercalcémie-hypercalciurie, mais aussi d'hypokaliémie relative ont été observées et interprétées comme un « *refeeding like syndrome* ». Ce syndrome peut avoir un effet délétère pour le prématuré favorisant l'ostéopénie mais aussi le développement d'une néphrocalcinose, d'une résistance à l'insuline et la survenue d'infections nosocomiales.

Ainsi, en fonction de ces données récentes, une révision des recommandations est en cours (tableau 63.2), Ces recommandations suggèrent d'apporter dès les premières heures de vie 0,6-1 mmol/kg par jour de calcium et de phosphore, ainsi que de l'ordre de 0,1 mmol/kg par jour de magnésium. Mais également, d'augmenter les apports en minéraux parallèlement aux autres nutriments pour atteindre 2,0–2,5 mmol/kg par jour de calcium et de phosphore et 0,2–0,3 mmol/kg par jour de magnésium.

En considérant l'augmentation des besoins en phosphore au cours des premiers jours suite aux apports élevés en AA, il est suggéré que le rapport molaire Ca/P optimal au cours des tout premiers jours de vie soit < à 1,0 et de l'ordre de 0,8 mais qu'il augmente légèrement à la fin de la première semaine pour atteindre 1,0–1,2 quand les apports en calcium atteignent 2,0–2,5 mmol/kg par jour.

Pour le magnésium, considérant que la rétention en magnésium chez le prématuré représentait 60 à 70 % du Mg métabolisable, les apports recommandés sont de l'ordre de 0,08 à 0,1 mmol/kg par jour au cours des tout premiers jours de vie augmentant ensuite progressivement pour atteindre 0,2 à 0,3 mmol/kg par jour en fin de première semaine.

La vitamine D est un facteur important de la minéralisation osseuse chez le prématuré. À la naissance, le statut en vitamine D du nouveau-né est le reflet de celui de sa mère. Dans nos régions, en raison de l'absence de supplémentation satisfaisante des mères en cours de grossesse, la majorité des prématurés présentent une carence en vitamine D (25(OH)vitD < 30 ng/ml ou < 75 nmol/l). L'administration même per os de 800 IU (20 µg) de Cacifediol (25(OH)vitamine D) pendant les trois à quatre premiers jours, suivie de 800 à 1000 IU de Colecalciferol (vitamine D_3) permet de normaliser rapidement les taux plasmatiques.

Les apports journaliers en minéraux et en vitamine D dans notre service sont présentés dans le tableau 63.3.

Tableau 63.2 Besoins nutritionnels recommandés en alimentation parentérale chez le prématuré.

	Prématurés		NN à terme
Kg/j	J1→J4	≥ J5	
Ca (mmol)	(0,6–1,0) → (1,5–2,0)	2,5–3,5	0,8–1,5
P (mmol)	(0,6–1,0) → (1,5–2,0)	2,5–3,5	0,7–1,3
Ca/P (mmol)	0,8–1,0	1,0–1,2	1,0–1,2
Mg (mmol)	0,1 → 0,2	0,2–0,3	0,1–0,2

Tableau 63.3 Apports en minéraux et vitamine D en alimentation parentérale au CHU de Liège.

Solution Liège			J1	J2	J3	J4	J5	J6	≥ J6	Moyenne 1re semaine	Moyenne 2e semaine
Volume	*100*	ml/kg/j	**50**	**70**	**100**	**120**	**140**	**150**	**150**	**111**	**150**
Ca[1]	*1,6*	mmol/kg/j	0,9	1,3	1,8	2,2	2,5	2,7	2,7	2,0	2,7
P[1]	*1,6*	mmol/kg/j	1,0	1,4	1,9	2,3	2,7	2,9	2,9	2,1	2,9
Ca/P	*1,0*	mmol/mmol	0,94	0,93	0,94	0,94	0,93	0,94	0,94	0,94	0,94
Mg	*0,16*	mmol/kg/j	0,08	0,11	0,16	0,19	0,22	0,24	0,24	0,18	0,24
Vit D		µg/j	20[2]	20[2]	20[2]	25[3]	25[3]	25[3]	25[3]	-	25[3]

[1] CA et P sous forme de Ca glycérophosphate de Calcium + P des phospholipides
[2] Calcidiol
[3] Colecalcidiol

L'alimentation entérale

Les besoins en minéraux en alimentation entérale (tableau 63.4)

En alimentation entérale, les besoins en minéraux ne diffèrent pas de ceux en alimentation parentérale si on considère les apports en calcium, phosphore et magnésium métabolisables, c'est-à-dire après absorption par le tube digestif. L'absorption du calcium du lait maternel est de l'ordre de 60 % même après fortification. En revanche, l'absorption du calcium des laits pour prématurés est plus variable et fonction de différents facteurs tels la teneur du lait en acides gras saturés à longue chaîne, les sels de calcium utilisés, la qualité de protéines hydrolysées ou non, et les processus technologiques utilisés pour la préparation ou la stérilisation du lait en poudre et des laits liquides autoclavés ou UHT. Elle varie de 35 à 55 %.

L'absorption du phosphore est plus constante, de l'ordre de 90 % aussi bien pour le lait maternel que pour les laits pour prématurés. Néanmoins, à la suite de certains processus technologiques, traitement thermique prolongé ou hydrolyse, des valeurs plus faibles jusqu'à 70 % ont été rapportées.

Ainsi, les données de composition des laits doivent être interprétées avec prudence et une surveillance biologique maintenue tout au long de l'hospitalisation. En alimentation orale, les recommandations nutritionnelles de l'ESPGHAN en 2010 s'appuyaient sur des apports en minéraux métabolisables en tenant compte d'une biodisponibilité élevée des sels minéraux utilisés. En 2014, ces recommandations ont été revues à la hausse pour tenir compte d'une plus large variabilité des capacités d'absorption des minéraux (tableau 63.4).

Les teneurs en minéraux du lait maternel sont adaptées aux nouveau-nés à terme mais pas aux besoins élevés des prématurés. Le lait maternel a une teneur faible en calcium, 0,7 mmol/dl, et en phosphore : 0,5 mmol. Son rapport molaire CA/P est élevé 1,5. Ainsi, sa teneur en phosphore est inadaptée à celle du calcium et plusieurs études ont montré qu'utilisé sans supplémentation au cours des premiers jours de vie pour initier l'alimentation entérale, il favorisait la survenue d'hypophosphatémie et d'hypercalciurie, la fortification du lait maternel ne débutant bien souvent que lorsque le prématuré tolère de 50 à 100 ml/kg par jour selon les habitudes de service. Pendant cette période de transition, l'alimentation même mixte ne parvient pas à couvrir les besoins en minéraux et particulièrement en phosphore. Cette carence en phosphore s'accompagne d'une augmentation rapide de la phosphatase alcaline plasmatique. Pour corriger cette carence en minéraux, et particulièrement en phosphore, le lait maternel doit d'emblée, dès le premier jour, être supplémenté en phosphore de l'ordre de 0,4 mmol/dl puis être enrichi par un fortifiant multicomposant (HMF) dès que la tolérance digestive atteint 35 à 50 ml/kg par jour.

Tableau 63.4 Besoins nutritionnels recommandés en alimentation entérale chez le prématuré.

	Accrétion fœtale	Tsang 2005	ESPGHAN 2010	WRND 2014
Ca mg/kg par jour	100–120	120–200	120–140	120–200
P mg/kg par jour	50–65	70–120	60–90	60–140
Ca/P mg/mg	-	1,8–2,0	1,5–2,0	1,6–1,8
Mg mg/kg par jour	3–5	7,2–9,6	8–15	8–15
Vitamine D UI/j	-	200–1000	800–1000	400–1000

Le calcium, le phosphore et le magnésium : valeurs de référence chez le prématuré (tableau 63.5)

La calcémie

Après la naissance, chez le prématuré, la calcémie diminue progressivement jusqu'à atteindre une valeur minimum de l'ordre de 1,85 mmol/l (1,47–2,23) à 48 heures de vie. Par la suite, l'homéostasie calcique est bien contrôlée et la calcémie atteint à la fin de la première semaine une valeur moyenne de 2,45 mmol/l (2,01–2,89) considérée comme valeur de référence en dehors du deuxième jour de vie.

Tableau 63.5 Surveillance biologique sanguine.

Paramètre	Normes	Rythme	Objectif	Prise en charge
Phosphatémie	1,8–3,0 mmol/l	J1–J2 Puis 1re sem :3 fois/sem 2e sem : 2 fois/sem Ensuite : tous les 7–10 j	**Hypophosphorémie ?** défaut d'apport, RCIU++ **Hyperphosphorémie ?** (rare) ← situations d'insuff. rénale prolongée	– ↑apports P, rapport Ca/P < 1Surveiller Ph Alk – ↓ apports en P ↑en Ca Contrôle Vit D
Calcémie	2–2,8 mmol/l		**Hypocalcémie ?** ← Déficit en Ca et/ou en Vit D ← Hypomagnésémie **Hypercalcémie ?** ← Défaut apports en P ++ ← excès apport en Ca ?	– ↑apports Ca Contrôle Vit D – Si hypo Mg ↑ apports Mg ou $MgSO_4$ IV – ↑apports P rapport Ca/P<1 – ↑apports P ↓ Ca
Magnésémie	0,8–1,5 mmol/l		**Hypomagnésémie ?** ← défaut apports en Mg **Hypermagnésémie ?** ← VLBW infants, IR transitoire ← sulfate de Mg chez mère	– ↑apports Mg – ↓apports Mg – Délais d'introduction du Mg en parentéral
Phosphatase Alcaline	150–400 UI	J1–2, J8–10 Puis tous les 10–15 j	**Augmentation rapide ?** Surveiller l'évolution sans attendre le dépassement de la ref sup	– Éliminer origine hépatique – Vérifier phosphorémie et Vit D – ↑Apports en P
Vit D	75–300 nmol/l 30–120 ng/ml	J1–2 J10 J28 discharge	**Carence ?** Carence maternelle Défaut d'apport **Surcharge ?** Excès d'apport	– ↑Apports 800 IU (20µg) de Cacifediol 3 à 4 J Puis 800-1000 UI Colecalciferol – ↓ Apports

La phosphatémie

Chez le prématuré, les valeurs de référence de la phosphatémie diffèrent de celles de l'adulte. La réabsorption tubulaire du phosphore est particulièrement élevée pour faciliter la minéralisation osseuse. Ainsi, le phosphore est totalement réabsorbé jusqu'à une valeur de 1,6 mmol/l. Cette valeur seuil, plus élevée que la valeur adulte, est considérée comme la valeur seuil de l'hypophosphatémie. Cette valeur minimale diminuera ensuite au cours de l'enfance pour atteindre 1,0 mmol/l. Malheureusement les néonatologistes ne sont pas toujours conscients que la plupart des laboratoires de biologie clinique fournissent comme valeurs de référence les valeurs adultes. Ainsi, le diagnostic d'hypophosphatémie peut facilement être manqué chez le prématuré.

La magnésémie

Comme pour le phosphore, les valeurs de référence proposées par les laboratoires pour le magnésium sont les valeurs adultes de 0,6 à 1,0 mmol/l. Toutefois, des études récentes chez l'enfant à terme et chez le prématuré ont montré que les valeurs de référence, durant les deux premières semaines de vie, sont significativement plus élevées et comprises entre 0,75 et 1,5 mmol/l. La concentration sérique est directement fonction de l'apport et inversement fonction de l'âge gestationnel ou du poids à la naissance. Chez les enfants de mère ayant reçu du sulfate de magnésium avant l'accouchement, ou chez les prématurés qui présentent une insuffisance rénale postnatale transitoire, une magnésémie plus élevée jusqu'à 2 mmol/l peut être observée au cours des premiers jours de vie. Ces valeurs légèrement supérieures aux valeurs de référence

sont dépourvues d'effet secondaire, les symptômes cliniques d'une hypermagnésémie relative n'étant observés que pour des taux sériques > à 2,0 voire 2,5 mmol/l.

La surveillance biologique du métabolisme des minéraux chez le prématuré

La surveillance biologique de routine permet d'évaluer l'adéquation des apports en minéraux et de leur balance relative, mais aussi, d'estimer la minéralisation osseuse au cours du séjour néonatal jusqu'au retour à domicile. Elle consiste en une surveillance de la biologie sanguine et urinaire.

Biologie sanguine : calcémie, phosphatémie et phosphatase alcaline (tableau 63.5)

La calcémie est le paramètre le moins souvent perturbé en raison de sa régulation hormonale fine. Il convient d'être particulièrement attentif à dépister les hypocalcémies précoces mais également les hypercalcémies plus tardives qui peuvent survenir en association avec les hypophosphatémies au cours des toutes premières semaines, voire plus tardivement chez les prématurés alimentés avec des laits pour prématurés.

La phosphatémie est certainement le paramètre le plus important à surveiller. Toute hypophosphatémie suggère une carence d'apports au sens strict, ou une inadéquation des apports en phosphore au regard des apports en protéines et en calcium. Le rythme de surveillance des paramètres sanguins de la biologie est suggéré dans le tableau 63.5. En particulier, la phosphatémie sera spécialement contrôlée en cas de retard de croissance in utero, chez les enfants alimentés au lait maternel et en cas de modification du régime administré.

L'évaluation de la magnésémie est utile dans les deux premières semaines et ce jusqu'à normalisation de la fonction rénale, le rein étant le principal acteur de son homéostasie. Elle sera surtout contrôlée chez enfants dont les mères ont reçu du $MgSO_4$ avant l'accouchement, et chez ceux dont la majorité de l'apport nutritionnel est fourni par l'alimentation parentérale.

La phosphatase alcaline est un paramètre très sensible du métabolisme osseux. Ainsi, la phosphatase alcaline s'élève rapidement au cours de la première semaine de vie en cas d'hypophosphatémie précoce. Par la suite, elle peut continuer à augmenter tant que les paramètres du phosphore ne sont pas normalisés. La supplémentation adéquate du régime normalise rapidement la phosphatémie et permet le retour de la phosphatase alcaline à la normale. L'augmentation de la phosphatase alcaline, même au sein des valeurs « normales », chez le prématuré est un signe d'appel sensible du développement d'une ostéopénie. Ainsi, la surveillance de la phoshatase alcaline doit débuter précocement (tableau 63.5) pour permettre d'obtenir une valeur de référence, puis être réévaluée jusqu'à la sortie du service.

Chez le prématuré, la vitamine D est essentielle au métabolisme osseux. Elle joue aussi un rôle important sur les fonctions immunitaires en réduisant les risques d'infection et en prévenant le risque d'allergie. À la naissance, le prématuré est fréquemment carencé en vitamine D, un contrôle de la 25(OH)Vit D est, dès lors, nécessaire tout au début après la naissance pour évaluer ce statut, puis par la suite pour optimiser la supplémentation.

Biologie urinaire (tableau 63.6)

La surveillance de la biologie urinaire, calciurie et phosphaturie apporte un complément indispensable à la biologie sanguine dans la surveillance du métabolisme phospho-calcique chez le prématuré. À défaut d'urines de 24 heures, les analyses réalisées sur un échantillon d'urine permettent d'évaluer l'adéquation des apports et plus particulièrement celui du rapport calcium/phosphore de l'alimentation. On peut néanmoins approcher les données fournies par une diurèse de 24 heures si l'on rapporte ces valeurs à celle de la créatinine urinaire sachant que le prématuré excrète de l'ordre de 0,9 mmol/kg par jour (10 mg) de créatinine. Le rapport à la créatinine permet également de réduire les variations de concentration des urines au cours du nycthémère et d'améliorer ainsi l'interprétation des résultats (figure 63.2). À l'exception des situations d'acidose métabolique, le prématuré n'excrète pas simultanément du calcium et du phosphore en quantité importante. Une excrétion prédominante de calcium > 2,5 mmol/mmol de créatinine associée à une excrétion faible en phosphore < 2 mmol/mmol de créatinine suggère un déficit d'apport en phosphore. En revanche, la prédominance d'une excrétion de phosphore > 5,0 mmol/mmol de créatinine, associée à une très faible excrétion de calcium < 2,0 mmol/mmol de créatinine témoigne d'une inadéquation du rapport calcium/phosphore de l'alimentation, soit d'un excès d'apport en phosphore,

Tableau 63.6 Surveillance biologique urinaire.

Paramètres	Normes	Rythme	Objectif	Conduite à tenir
URINES				
Calciurie Phosphaturie Créatininurie (spot)	Calciurie < 0,25 mmol/kg par jour (rapporté à la créat) Ca/creat < 2-2,5 mmol/mmol Phosphaturie < 0,66 mmol/kg par jour (rapporté à la créat) Ph/creat < 5,0 mmol/mmol Rapport molaire Calciurie/Phosphaturie < 0,8	J3, J7 puis 1/7-10 jours	Hypercalciurie isolée absence de phosphaturie (risque de néphrocalcinose) ← Défaut d'apport de Ph ++ (← Surcharge en Calcium ?) (← Excès de vitamine D) Hyper Ca + Hyper P acidose métabolique Hyperphosphaturie ← Surcharge en P ← Apports ou absorption Ca insuffisants	↑ apports en P – Phocytan en AP, – K2HPO4 en AE : – 1–2 mmol/kg de P – Contrôle VitD Corriger l'acidose métabolique ↓ apports en P Contrôler apports en Ca Suspecter déficit absorption

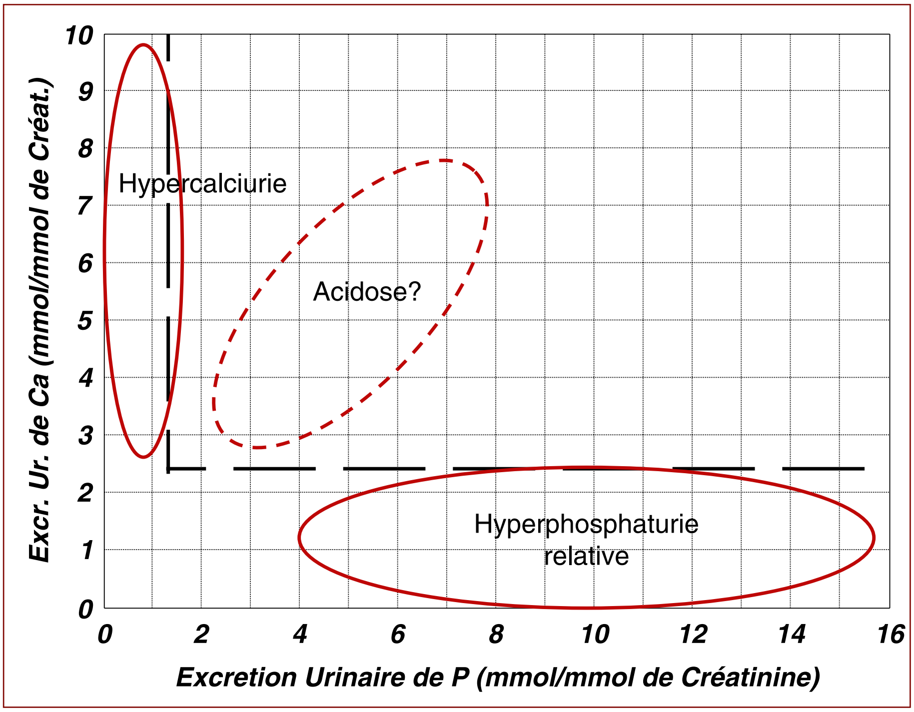


Figure 63.2
Excrétion urinaire de calcium et de phosphore, résultats de balances métaboliques.

soit d'un déficit relatif en calcium. Enfin, une excrétion faible et analogue de calcium et de phosphore dans les urines, < 0,8 mmol de calcium et < à 5,0 mmol de phosphore/mmol de créatinine témoigne d'un rapport calcium/phosphore adéquat dans l'alimentation.

Conclusion

Les besoins nutritionnels des prématurés en minéraux sont élevés pour satisfaire la croissance et la minéralisation osseuse. Une bonne connaissance de la physiologie permet

de mieux comprendre le métabolisme osseux et les situations cliniques rencontrées dans les services de néonatologie. La révision des besoins nutritionnels actuellement en cours et la surveillance biologique régulière au cours de l'hospitalisation devrait permettre de mieux couvrir les besoins tant en alimentation parentérale qu'en alimentation entérale, d'aider à dépister les situations à risque et de réduire l'incidence de l'ostéopénie du prématuré.

Pour en savoir plus

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010 ; 50 : 85–91.

Christmann V, de Grauw AM, Visser R, Matthijsse RP, van Goudoever JB, van Heijst AF. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014 ; 58 : 398–403.

Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr 1988 ; 48 : 1324–42.

Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005 ; 41(Suppl 2) : S1–87.

Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin d requirements of the preterm infant. World Rev Nutr Diet 2014 ; 110 : 140–51.

Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. World Rev Nutr Diet 2013 ; 106 : 181–8.

Rigo J, Mohamed MW, de Curtis M. Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Metabolism. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin Neonatal-Perinatal Medicine. 9th ed St Louis: Elsevier Mosby ; 2011. p. 1523–55.

Rigo J, Senterre T. Parenteral Nutrition. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases. Springer-Verlag Italia ; 2012. p. 311–9.

Senterre T, Rigo J. Optimizing Early Nutritional Support Based on Recent Recommendations in VLBW Infants and Postnatal Growth Restriction. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 ; 53 : 536–42.

Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH. Summary of reasonnable nutrient intakes for preterm infants. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, editors. Nutrition of the Preterm Infant. Cincinnati, OH: Digital Educating Publishing, Inc ; 2005. p. 415–8.

Chapitre 64

Insuffisance hépatocellulaire et foie de choc

P. Broué

PLAN DU CHAPITRE

L'insuffisance hépatique du nouveau-né (IHN) est une situation clinique rare, parfois difficile à reconnaitre et grevée d'une mortalité élevée. La prise en charge, urgente, nécessite de réaliser simultanément l'enquête étiologique, le traitement symptomatique préventif et la surveillance. Les causes sont nombreuses, répondent souvent à un traitement spécifique et peuvent récidiver lors d'une grossesse ultérieure pour laquelle un diagnostic prénatal ou un traitement préventif sont parfois possibles.

Reconnaître une insuffisance hépatique néonatale

L'encéphalopathie hépatique, difficile à identifier, est de survenue tardive. Elle n'est pas essentielle pour reconnaitre une IHN qui doit être évoquée devant tout nouveau-né avec des **anomalies du bilan hépatique**, même si son état général est conservé, et/ou des **hypoglycémies récurrentes et/ou un aspect septique**. L'IHN est définie par la coexistence de **signes biochimiques d'atteinte hépatique et d'une coagulopathie définie par Temps de Quick (TQ) allongé persistant après l'administration de vitamine K intraveineuse**. Un allongement isolé du TCA n'est pas dû à une maladie du foie. Dans les coagulations vasculaires disséminées, le fibrinogène est abaissé et les D-dimères sont élevés. L'abaissement successif des facteurs VII+X puis facteur II et enfin facteur V permet d'apprécier la gravité. Il faut tenir compte d'une CIVD associée, en particulier si le patient est infecté, et des valeurs habituelles en période néonatale. Beaucoup de causes d'IHN peuvent s'associer à une activation macrophagique. Une hypoglycémie est présente chez la moitié des patients au diagnostic.

Diagnostic étiologique des insuffisances hépatocellulaires néonatales (tableau 64.1)

L'hémochromatose périnatale (HP)

Secondaire à une allo-immunisation maternelle, elle représente près de 25 % des causes publiées d'IHNN et récidive au cours des grossesses ultérieures. La cirrhose débute in utero et progresse vers une insuffisance hépatique qui s'exprime à la naissance. Prématurité, hypotrophie, anamnios ou anasarque sont fréquents. Le diagnostic repose sur l'autopsie qui montre une surcharge en fer diffuse (intra-hépatocytaire, myocarde, tyroïde, pancréas..) mais qui respecte le tissu réticuloendothélial. La surcharge en fer extra-hépatique peut-être visible sur une IRM (hyposignal T2 sur le pancréas et le foie). Transaminases et GGT sont peu élevées. Il existe souvent une ascite et une splénomégalie d'hypertension portale alors que le foie est ferme et atrophié. L'évolution est fatale sans traitement. La réalisation d'une exsanguino-transfusion (deux masses sanguines) et la perfusion d'immunoglobulines (1 g/kg) puis la mise sous cocktail antioxydant ont amélioré le pronostic. La perfusion d'immunoglobulines polyvalentes à partir de la 16e semaine au cours des grossesses ultérieures permet d'éviter la récidive létale.

L'IHN des **nouveau-nés de mère lupique** reproduit le même phénotype que l'HP.

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM)

Elles représentent le second grand groupe étiologique. Les cytopathies mitochondriales (CM) sont le principal diagnostic différentiel des HP. La cirrhose anténatale entraine un foie multinodulaire hyperéchogène et peut être associée à des signes d'atteinte extra-hépatique. L'évolution est fatale dans plus de 80 % des cas. Plusieurs gènes sont identifiés.

L'infection précoce à gram négatif représente la gravité immédiate de la galactosémie congénitale car l'exclusion du galactose permet la correction de l'IHN en moins d'une semaine. L'intolérance héréditaire au fructose est déclenchée par la prise de saccharose, excipent de nombreux solutés de réhydratation orale ou médicaments, et guérit en moins d'une semaine après exclusion du fructose. Dans la tyrosinémie hépato-rénale, la tubulopathie, constante, entraine un rachitisme vitamino-résistant. Les déficits du cycle de l'urée, de la bêta-oxydation des acides gras et de synthèse en acides biliaires primaires (chromatographie acides biliaires primaires urinaire et plasmatique) se présentent plus rarement comme une IHN mais doivent être systématiquement recherchés car ce sont des maladies traitables. Le déficit en transaldolase, la maladie de Niemann-Pick type C (NPC), les CDG syndromes ne sont pas des maladies traitables mais sont accessibles à un diagnostic prénatal.

Les causes infectieuses

Les causes infectieuses doivent être évoquées. La syphilis, exceptionnelle, se traite par la pénicilline. L'hépatite herpétique a une évolution souvent fatale, s'accompagne rarement de lésions cutanées et l'infection maternelle n'est

Tableau 64.1 Principales causes d'insuffisance hépatique néonatale.

Pathologie	Orientation	Confirmation	Traitement spécifique
Hémochromatose périnatale	Début anténatal 1ers jours de vie – transaminases basses ; ictère	Autopsie Biopsie glandes salivaires IRM	EST et Ig polyvalentes puis cocktail anti-oxydant
Cytopathie mitochondriale	1ers jours de vie – AFP ↑↑ – hypoglycémie – ASAT/ALAT > 1 – L/P > 20	Activité chaine respiratoire mitochondriale (foie, muscle) Étude génétique	Aucun
Foie de choc néonatal	1ers jours de vie – Asphyxie périnatale – choc septique – cardiopathie	Altération hémodynamique	Normalisation hémodynamique
Infection herpétique	1ère semaine de vie – Transaminases très élevées – Mère infectée herpès	PCR herpès 1, 2 sur sang, urine, peau, etc.	Aciclovir
Galactosémie	1ère semaine de vie – Ictère↑↑, cataracte++, ascite	Spot test Gène GALT	Exclusion galactose Antibiothérapie
Tyrosinémie	> 2e semaine de vie – AFP et Ph Alc ↑↑ – TP ↓↓ ; ictère modeste – ASAT basses	Urines : Succinylacétone Δ-ALA	Nitisone 1–2 mg/kg par jour Régime contrôlé en PHE/TYR
Fructosémie	Prise de saccharose – Vomissements/hypoglycémie	Gène ALDOB	Exclusion fructose
Lympho-histyocytose familiale	Début précoce – Ferritine ↑↑ – D-dimère↑↑ – cytopénie – triglycérides↑↑	Médullogramme Étude génétique	Ciclosporine, corticoïde, greffe médullaire…

ASAT-ALAT : transaminases ; Ph Alc : phosphatases alcalines ; AFP : alphafœtoproteine ; L/P : lactate/pyruvate ; Δ-ALA : acide delta aminolévulinique ; PHE/TYR : phénylalanine/Tyrosine ; EST : exsanguino-transfusion

pas souvent retrouvée. Ceci **justifie le traitement immédiat par aciclovir de toute IHN**. De très nombreux virus (Echovirus, Coxsackie, Herpes hominis 6, Adénovirus, parvovirus, EBV, varicelle, CMV, rougeole…) peuvent causer occasionnellement une IHN.

Les causes toxiques (paracétamol)

Ces causes sont exceptionnelles.

Les causes tumorales

La lymphohistiocytose familiale (LHF) entraine une activation macrophagique et mime une infection néonatale avec atteinte neurologique ; les leucémies néonatales sont rares et graves malgré une chimiothérapie lourde.

Les causes vasculaires

Parmi les IHN d'origine vasculaire certaines sont rares (syndrome de Budd-Chiari, maladie veino-occlusive, angiomes, shunts malformatifs…) mais la fréquence du syndrome de foie de choc est sous-estimée car il est peu rapporté dans les publications. Il est responsable d'une IHN aiguë transitoire par réduction du flux sanguin hépatique secondaire à une détresse hémodynamique avec bas débit cardiaque (asphyxie, hypoplasie du cœur gauche, choc infectieux). La vascularisation du foie néonatal, associant un shunt intra-hépatique (canal d'Arantius) et un flux sanguin artériel ralenti à faible pression, entraine une réponse ischémique asymétrique du foie avec une souffrance du lobe droit. L'IHN se corrige rapidement lorsque l'hémodynamique se normalise. Le pic de transaminases, maximum (10–100XN)

après un à trois jours, décroit rapidement pour se normaliser en six à dix jours. Les valeurs minimales du TP, atteintes après 24 heures, se normalisent en trois à six jours. La plupart des patients développent ensuite une cholestase néonatale transitoire pendant quelques semaines.

L'orientation étiologique est fondée sur l'interrogatoire, la clinique et la biologie initiale

Il faut rechercher les éléments suivants :

- les **antécédent familiaux** : consanguinité, antécédents de décès néonatals ou in utero (MHM, HP), déroulement de l'accouchement (foie de choc), pathologie maternelle (lupus);
- le **délai de survenue après la naissance** : premier jour de vie (HP, CM, foie de choc), première semaine de vie (galactosémie, infection herpétique), après 15 jours (tyrosinémie);
- les **signes cliniques initiaux** et les **premiers résultats des examens complémentaires de base** (tableau 64.1) : ascite importante (MHM, HP), hépatomégalie importante (galactosémie, LHF), splénomégalie importante (syphilis, NPC, LHF), atteinte neurologique (CM, foie de choc), élévation importante de l'alphafœtoproteine (CM, tyrosinémie), des phosphatases alcalines (tyrosinémie) ou des transaminases (infection virale, foie de choc), foie hyperéchogène (MHM).

Prise en charge d'une insuffisance hépatique néonatale

Le traitement symptomatique doit prévenir hypoglycémie, hémorragie digestive, malnutrition, infection bactérienne ou fungique et maintenir une diurèse ainsi qu'une hémodynamique satisfaisantes (tableau 64.2). Dès qu'une orientation vers une étiologie se dessine, le traitement spécifique doit être débuté sans en attendre la confirmation. En cas de décès sans cause retrouvée, des prélèvements et une autopsie doivent être réalisés pour réaliser un diagnostic rétrospectif. La transplantation hépatique néonatale, encore confidentielle, pourrait se discuter dans les hémochromatoses néonatales et les hépatites virales infectieuses.

Tableau 64.2 Prise en charge des insuffisances hépatiques néonatales.

Traitement en unité de soins intensifs	Examens de base minimum
– Exclusion alimentaire : lactose et fructose – Restriction hydrique à deux tiers des besoins de base – Glucose suffisant pour glycémie > 4 mmol/l – Protection gastrique : sucralfate > anti-H2 – Aciclovir 60 à100 mg/kg par jour systématique – Antibiothérapie (amoxicilline et cefotaxime) – Toute sédation doit être évitée jusqu'à ce que le patient soit ventilé mécaniquement – Transfusion de plasma si syndrome hémorragique ou réalisation de geste invasif – Monitorage continu : paramètres vitaux et diurèse – Ionogramme sanguin et hémostase au moins chaque 12 heures. Dès que possible alimentation entérale/parentérale et restriction protidique à 1 g/kg par jour	– Ionogramme sanguin, glycémie – Gaz du sang – NFS plaquettes réticulocytes – Groupage, Coombs – TP, TCA, fibrinogène, V, VII+X, II, D-Dimères – Triglycérides, lactate/pyruvate, ammonémie – Bilan hépatique, bilirubine, CPK – Ferritine – PCR + cultures bactériologique et virologique urine, sang, selles, ascite, lésions cutanés (herpès++, HHV6, adénovirus…) – Galactose-1-phosphate uridyl transferase (spot-test) – Chromatographie acides aminés et profil acylcarnitines plasmatiques – Chromatographie acides organiques et chromatographie acides aminés urinaires – Alphafœtoproteine – Échographie hépatique et doppler
En cas de décès avant identification de la cause : – Biopsie foie et muscle (histologie et congélation azote) – Biopsie cutanée (culture fibroblaste) – Sang (extraction ADN) – Plasma, urine, LCR (congélation – 20 °C) – Autopsie (HN) – Information sur le risque de récidive	

Pour en savoir plus

Bergounioux J, Franchi-Abella S, Monneret S, et al. Neonatal Ischemic Liver Failure : Potential Role of the Ductus Venosus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004 ; 38 : 542–4.

Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2011 ; 16 : 222–8.

Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, et al. Neonatal hemochromatosis : management, outcome, and prevention. Prenatal Diagnosis 2013 ; 33 : 1221–5.

Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, et al. Neonatal liver failure : aetiologies and management – state of the art. Eur J Pediatr 2011 ; 170 : 573–81.

Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, et al. Characterization and outcomes of young Infants with acute liver failure. J Pediatr 2011 ; 159 : 813–8.

Chapitre 65

Cholestase néonatale : Effets de la nutrition parentérale

V. Champion, D. Mitanchez

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

La cholestase est le témoin du dysfonctionnement hépatobiliaire (diminution, arrêt du flux biliaire ou anomalie de formation de la bile). La première cause à éliminer chez le nouveau-né de la population générale, est l'atrésie des voies biliaires (1/10 000). Mais en réanimation néonatale, la cause la plus fréquente est la cholestase liée à la nutrition parentérale (NP).

Définition

La cholestase est définie par une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 1 mg/dl (17 μmol/l) si la bilirubine totale est inférieure à 5 mg/dl (85 μmol/l) et une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 20 % si la bilirubine totale est supérieure à 5 mg/dl. Certains auteurs ne considèrent l'existence d'une cholestase qu'au-delà d'un chiffre de bilirubine conjuguée supérieur à 2 mg/dl (34 μmol/l).

L'épidémiologie

La cholestase affecte approximativement 1/2500 enfants dans la population générale. L'incidence réelle de la cholestase, parmi les enfants sous NP, est difficile à préciser en raison de l'hétérogénéité des définitions utilisées et du caractère rétrospectif de la plupart des études. Elle est de l'ordre de 10 à 40 %. Les enfants qui reçoivent une nutrition parentérale de plus de 60 jours ont une incidence augmentée de 80 % et ceux qui reçoivent une nutrition parentérale supérieure à trois mois ont une incidence augmentée de 90 %.

La physiopathologie de la cholestase liée à la nutrition parentérale

L'histologie

L'histologie du foie retrouve une atteinte inflammatoire (infiltrat mixte lymphocytaire et neutrophilique) périportale, la présence de cellules géantes multinucléées et des foyers d'hématopoïèse. Apparaît secondairement une prolifération néoductulaire qui peut évoluer vers une fibrose.

Les facteurs de risque

La cholestase liée à la NP est de cause multifactorielle. Parmi les patients qui cumulent les mêmes facteurs de risque, certains ne vont pas développer de cholestase sévère alors que d'autres évolueront vers une pathologie hépatique sévère. La mutation hétérozygote du gène codant pour une protéine impliquée dans l'excrétion des phospholipides dans la bile (MDR3) pourrait prédisposer à la cholestase néonatale transitoire.

Deux populations à risque peuvent être distinguées :

- les enfants nés très prématurément ou avec un très petit poids de naissance ;
- les nouveau-nés atteints d'une pathologie chirurgicale viscérale congénitale ou néonatale.

Ces deux populations présentent plusieurs facteurs de risque tels des durées longues de jeûne, de nutrition parentérale, d'apports parentéraux lipido-protéiques et la survenue de sepsis.

L'asphyxie périnatale est également un facteur de risque par le biais de l'ischémie hépatique.

La durée de la nutrition parentérale paraît constituer un facteur de risque constant de cholestase. Certains acides aminés semblent hépatotoxiques (méthionine, phénylalanine, tyrosine..) tandis que d'autres semblent être plutôt protecteurs (taurine). Les dernières études ne remettent pas en question le principe de la « nutrition agressive » (apports protidiques élevés dès le premier jour de vie) chez les nouveau-nés les plus prématurés et de plus petit poids. En revanche, c'est la dose cumulée des apports protidiques, reflétant la durée de la nutrition parentérale, qui semble liée à la survenue de la cholestase.

Le rôle des émulsions lipidiques dans la survenue de la cholestase semble être un des facteurs les plus importants. Les phytostérols contenus dans les émulsions lipidiques pourraient avoir un effet délétère sur la sécrétion biliaire. Les lipides surchargeraient les cellules de Kuppfer perturbant ainsi leur fonction de clairance des endotoxines. La peroxydation lipidique conduisant au stress oxydatif pourrait induire en partie les lésions hépatiques liées à la NP.

La conduite à tenir devant une cholestase chez un nouveau-né en nutrition parentérale

Le diagnostic positif de cholestase

Le diagnostic clinique est le plus souvent difficile et l'ictère clinique persistant n'est pas facilement repéré précocement. Les selles peuvent être partiellement ou totalement déco-

lorées, mais elles peuvent rester de couleur normale. Les urines peuvent également être foncées. Une hépatomégalie est parfois retrouvée, dont la consistance varie en fonction de la cause.

Tout enfant sous NP, doit systématiquement bénéficier d'un dosage hebdomadaire de la bilirubine totale et conjuguée. Un taux élevé de bilirubine conjuguée implique une anomalie au niveau de l'excrétion biliaire; il s'agit du marqueur le plus spécifique.

Les transaminases (ASAT et ALAT) sont des marqueurs d'inflammation hépatique; elles ne sont pas spécifiques et n'ont pas une bonne valeur pronostique. Un taux élevé de phosphatases alcalines évoque une obstruction biliaire, mais ce dosage manque de spécificité, un taux élevé pouvant également évoquer une maladie osseuse. Un taux élevé de gamma-glutamyl transférase (γGT) est un marqueur très sensible d'obstruction biliaire ou d'inflammation. Lorsque ce taux est normal cela est plutôt en faveur d'un défaut d'excrétion biliaire au niveau canaliculaire. Les γGT sont les marqueurs de cholestase les plus précoces, mais ils sont inductibles par certains médicaments ou nutriments et sont ininterprétables isolément. La diminution de l'albuminémie et les troubles de la coagulation suggèrent une dysfonction hépatique tandis que la thrombocytopénie suggère un hypersplénisme. Les acides biliaires sériques sont des marqueurs sensibles et spécifiques. La triglycéridémie est difficilement interprétable chez les nouveau-nés.

Le diagnostic étiologique : éliminer d'autres causes de cholestase

La cholestase peut être la manifestation de situations pathologiques potentiellement graves et dont le diagnostic précoce peut permettre d'en améliorer grandement le pronostic. La coloration des selles doit être particulièrement surveillée, des selles décolorées évoquent une obstruction. C'est pourquoi **la cholestase liée à la NP est un diagnostic d'élimination en cas de selles décolorées**. **La priorité est d'éliminer l'atrésie des voies biliaires** (VB) avant J 45-J 60 de vie. Des étiologies particulières seront recherchées en cas de persistance ou d'aggravation de la cholestase malgré les mesures thérapeutiques ou si d'autres signes cliniques orientent vers une cause particulière.

La démarche diagnostique

Elle repose sur les éléments suivants :

- histoire de la grossesse (retard de croissance, syndrome fébrile maternel);
- antécédents familiaux (consanguinité, maladie hépatique familiale);
- chronologie de la décoloration des selles;
- examen clinique appliqué (hépatomégalie, consistance du foie, splénomégalie).

Diagnostics à rechercher

Il convient de rechercher les diagnostics suivants :

- fœtopathies (cytomégalovirus urinaire);
- causes métaboliques justifiant un traitement qui doivent prioritairement être éliminées :
  - hypothyroïdie (pour laquelle les prématurés sont plus à risque),
  - déficit en cortisol (d'autant plus qu'il existe des antécédents d'hypoglycémie),
  - déficit en alpha-1-antitrypsine,
  - galactosémie,
  - tyrosinémie,
  - mucoviscidose (le dosage de la trypsine immunoréactive doit être récupéré auprès de l'association de dépistage qui gère les tests de Guthrie),
  - syndrome d'Alagille (arguments : vertèbres en aile de papillon, cardiopathie, embryotoxon),
  - orientation chez les enfants présentant un examen neurologique pathologique : anomalies de la chaîne respiratoire, maladies peroxysomales,
  - en cas de splénomégalie associée, évoquer les maladies de surcharge telles la maladie de Gaucher et la maladie de Niewman Pick de type C.

L'imagerie (figure 65.1)

Le seul examen réalisable précocement est l'échographie abdominale, qui doit l'être, si possible, dans un centre radiologique pédiatrique référent, et qui permet de distinguer les cas **avec dilatation des VB** (lithiase biliaire, kyste du cholédoque) des situations **sans dilatation des VB.** Elle est réalisée après six heures de jeûne. Sur l'échographie sont recherchés les signes en faveur de l'atrésie des VB (polysplénie, petite vésicule biliaire à parois épaissies et irrégulières, kyste hépatique, triangle hyperéchogène au niveau de la bifurcation portale). Une échographie normale n'élimine pas formellement une atrésie des VB (voir chapitre 66 sur l'échographie hépatique).

Dans le cas de selles totalement décolorées, si le reste du bilan est négatif, il faut prendre contact auprès d'un hépatologue pédiatrique afin d'organiser une opacification des voies biliaires. L'opacification peut être faite par voie endoscopique rétrograde, percutanée ou par laparotomie.

Lorsque les selles ne sont pas totalement décolorées, la cholestase est le plus souvent d'origine intra-hépatique. Dans ce cas, après avoir éliminé les causes précédemment

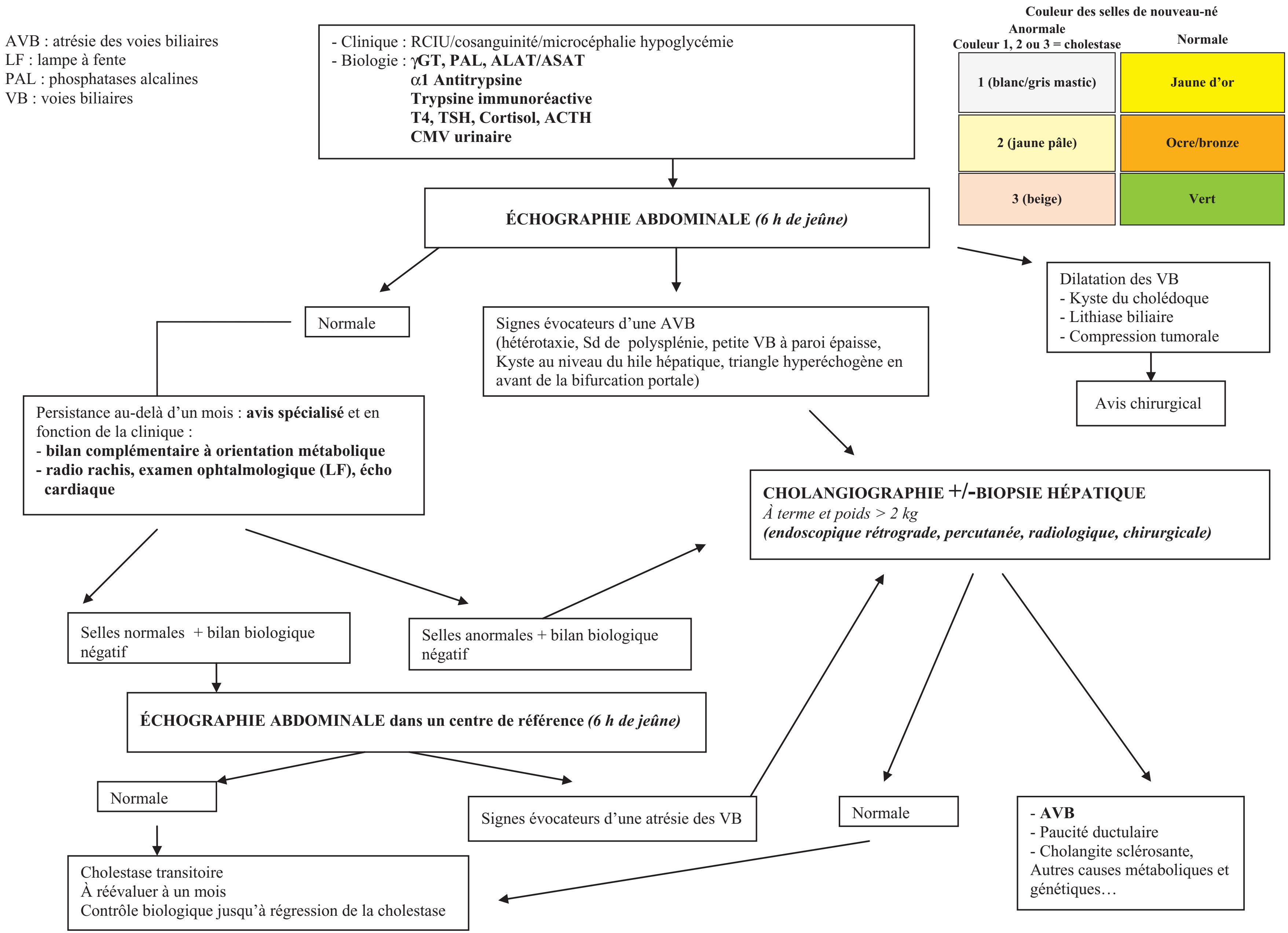


Figure 65.1

La démarche diagnostique devant une cholestase néonatale.

citées, la biopsie hépatique à l'aiguille est indiquée afin de rechercher des signes d'obstacles sur les voies biliaires, une paucité ductulaire, ou des signes spécifiques de certaines pathologies.

Le pronostic

La cholestase liée à la NP est habituellement de bon pronostic. Elle est dans la majorité des cas transitoire, et disparaît après l'introduction de la nutrition entérale.

Chez les enfants qui présentent une insuffisance intestinale et qui nécessitent une NP très prolongée, la cholestase peut aboutir à une cirrhose biliaire et à une insuffisance hépatique. Ce sont les nouveau-nés avec un grêle court qui ont le taux de mortalité le plus élevé. Il avoisine les 40 % dans certaines équipes. Le niveau de bilirubine et le dosage des γGT ne sont pas de bons indicateurs pronostiques. Il est donc important de prendre avis auprès des centres spécialisés dès que la cholestase semble s'installer dans le temps, quel que soit le niveau de la bilirubine conjuguée.

La prise en charge thérapeutique

Le diagnostic précoce de la cholestase fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique. Un dosage hebdomadaire de la bilirubine totale et conjuguée est réalisé tant que la nutrition parentérale est maintenue.

La prévention

Les mesures suivantes peuvent influencer l'apparition et l'évolution de la cholestase liée à la NP :

- **prévention des sepsis** en particulier sur cathéter ;
- recours le plus précoce possible à la **nutrition entérale** (sous forme de nutrition trophique) ;
- utilisation d'**émulsions lipidiques intraveineuses** fabriquées à partir d'huiles de poisson, pauvres en phytostérols, **riches en acides gras Oméga 3** [acide docosahexaénoïque (DHA) et acide eicosapentaénoïque (EPA)] avec un potentiel anti-inflammatoire et respect des apports lipidiques intraveineux maximaux quotidiens (3 g/kg par jour) ;
- **photoprotection** de la nutrition parentérale pour limiter la production de radicaux libres impliqués dans le stress oxydatif et les lésions hépatiques.

Le traitement

L'introduction ou l'augmentation de l'alimentation entérale reste la priorité.

Lors de la nutrition parentérale prolongée, si la cholestase persiste pendant plus de deux semaines, les apports lipidiques quotidiens doivent être diminués à 2 g/kg × 3 par semaine selon les recommandations européennes. Afin de maintenir des apports caloriques suffisants, les apports glucidiques quotidiens doivent être augmentés avec surveillance concomitante de la tolérance glucidique. En cas de survenue d'une cholestase chez un enfant qui reçoit une émulsion lipidique riche en huile de soja, il faut la remplacer par une formule lipidique riche en Oméga 3. Dès que l'âge de l'enfant le permet, il est également conseillé de cycliser la nutrition parentérale. Pour les nouveau-nés, du fait du risque des hypoglycémies, l'arrêt de la nutrition parentérale ne peut pas excéder six heures.

L'alimentation entérale complète doit être enrichie en triglycérides à chaîne moyenne et les apports caloriques majorés de 130, voire 150 %. Le lait le plus adapté est un hydrolysat de protéines type Prégestimil® ou Peptijunior®.

Les **apports en vitamines liposolubles** doivent être majorés : la dose de vitamine ADEC quotidienne sera doublée ou triplée (ceci jusqu'à trois mois après la disparition de la cholestase) et on apportera 10 mg de vitamine K tous les 15 jours. Les besoins pouvant varier d'un individu à l'autre, les posologies utilisées doivent être validées par un dosage sanguin des vitamines. Pour les enfants à jeun, les apports parentéraux minimaux en vitamines liposolubles suivants doivent être garantis : vitamine A (50000 UI/mois), 25 (OH) vitamine D (200 000 UI/3mois), Alpha-tocophérol (10 mg/kg tous les 15 jours), vitamine K1 (10 mg/15 j).

Pour les enfants alimentés, l'**acide ursodesoxycholique** doit être précocement introduit à la dose de 20–30 mg/kg par jour. Il est habituellement poursuivi jusqu'à la disparition de tous signes biologiques de cholestase.

Pour en savoir plus

De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practrice : neonatal cholestasis. Eur J Pediatr 2011 ; 170 : 279–84.

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations : pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis 2010 ; 30 : 134–46.

Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. Early Human Dev 2010 ; 86 : 683–7.

Calkins KL, Dunn JC, Shew SB, et al. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intraveinous fish oil. JPEN J Parent Enteral Nutr 2013 ; 38 : 682–92.

Chapitre 66

Échographie hépatique néonatale : technique et indications

D. Pariente

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La technique

L'échographie est la meilleure technique d'imagerie du foie du nouveau-né et du nourrisson, car elle est non invasive, facilement disponible en réanimation et très informative. Sa résolution spatiale est supérieure à celle du scanner et de l'IRM et, grâce au Doppler, elle donne des renseignements hémodynamiques sur le sens des flux vasculaires qui ne sont pas fournis aussi facilement par les autres techniques. Cependant, pour obtenir le maximum d'informations, la technique de l'échographie hépatique doit être rigoureuse et suivre un plan d'analyse systématique (figure 66.1). Il est très important d'utiliser des sondes de haute fréquence (sonde micro-convexe ou linéaire d'au moins six mega-hertz), et d'étudier les principaux vaisseaux hépatiques dans leur axe avec le Doppler couleur. Cette standardisation de l'examen échographique permet de le rendre reproductible et comparatif et d'obtenir un avis d'expert avec la transmission des images.

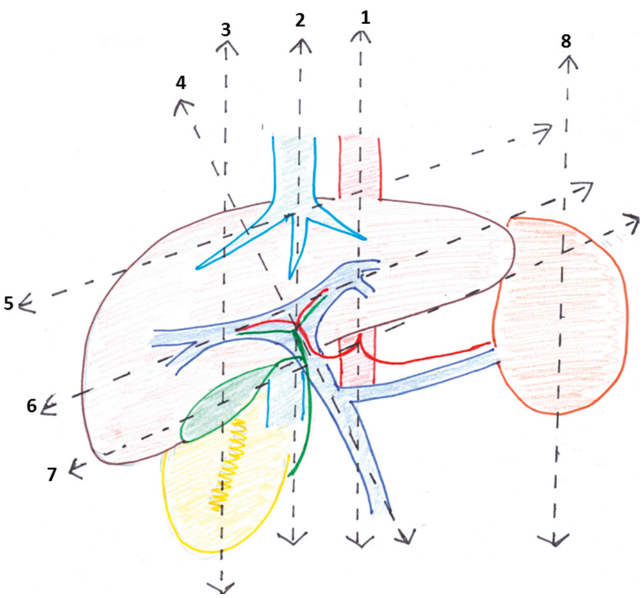


Figure 66.1

Les huit coupes échographiques indispensables à l'exploration du foie.

1. Coupe longitudinale passant par l'aorte et le foie gauche
2. Coupe longitudinale passant par la veine cave inférieure
3. Coupe longitudinale passant par le foie droit et le rein droit
4. Coupe oblique passant par l'axe de la veine porte
5. Coupe récurrente passant par l'abouchement des veines sus-hépatiques dans la veine cave inférieure
6. Coupe passant par la bifurcation portale
7. Coupe passant par l'axe de la vésicule biliaire
8. Coupe passant par le grand axe de la rate

D'après American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2004 ; 114(1) : 297–316.

Les résultats normaux

Le foie normal est de contours lisses et réguliers, d'échostructure homogène, sans nodule visible. Il est hypoéchogène par rapport au cortex du rein droit. **La vésicule biliaire** a une paroi fine (un millimètre), son contenu est anéchogène et sa taille est variable. **Les voies biliaires intrahépatiques** qui sont recherchées en avant de la bifurcation portale (figure 66.2) ne sont pas visibles. **La voie biliaire extra-hépatique** (dans le pédicule hépatique) n'est pas toujours visible et mesure environ un millimètre (figure 66.3) Elle est différenciée de l'artère hépatique avec le doppler couleur**.** **La veine porte** est rectiligne et mesure environ quatre millimètres de diamètre, son flux est hépatopète. La branche porte gauche se prolonge vers l'avant par **la veine ombilicale** anéchogène, non circulante les premiers jours de vie, puis ensuite par une ligne hyperéchogène correspondant au ligament rond. Vers l'arrière et le haut, la branche porte gauche se prolonge par le *ductus venosus* **ou canal d'Arantius** qui peut rester perméable jusqu'à trois semaines chez les nouveau-nés à terme et deux mois chez les prématurés. Lorsque le *ductus venosus* est encore perméable, il est très fin (un à deux millimètres), bien visible en Doppler couleur et détourne vers la veine cave inférieure le flux de la branche porte gauche qui peut apparaitre non circulante (figure 66.4). **L'artère hépatique** est toujours bien visible dans le pédicule hépatique. Elle est plus volumineuse que la voie biliaire principale (deux à trois millimètres) et ne doit pas être prise pour elle. Elle est aussi de flux hépatopète mais de vitesse plus rapide que la veine porte. **Les veines sus-hépatiques** sont en général au nombre de trois, droite, médiane et gauche. Elles se jettent dans la veine cave inférieure au niveau de son abouchement dans l'oreillette droite. Leur flux se dirige vers l'oreillette droite mais est souvent triphasique avec un petit reflux positif correspondant à la contraction auriculaire. **La veine cave inférieure** a un trajet concave vers l'avant et rejoint la partie inférieure de l'oreillette droite. **La rate** est unique et sa taille est à peu près égale à celle du rein gauche : environ quatre à cinq centimètres.

Les indications et les principaux résultats

La cholestase néonatale

L'échographie, pratiquée à jeun, peut parfois apporter des arguments pour ou contre le diagnostic d'atrésie des voies biliaires (AVB). Ses limites doivent cependant être connues.

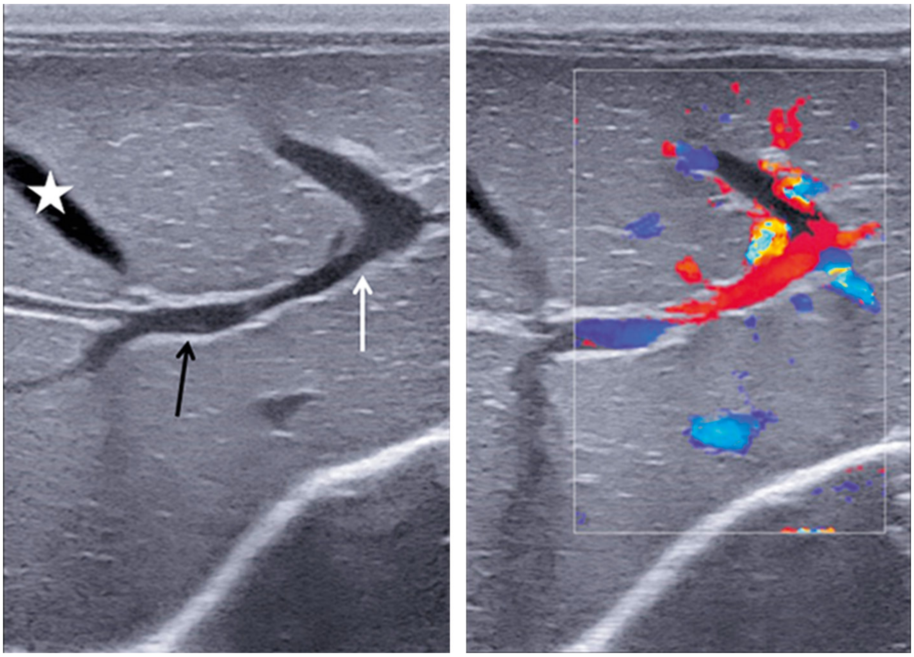


Figure 66.2

Coupe passant par la bifurcation portale, avec Doppler couleur.
La branche porte gauche (flèche blanche) est rouge. Elle correspond à un flux se dirigeant vers la sonde c'est-à-dire vers la périphérie du foie, alors que la branche porte droite est bleue (flèche noire). Noter que la veine ombilicale qui prolonge vers l'avant est non circulante. Le col de la vésicule biliaire est visible sur cette coupe (étoile blanche).

Le diagnostic d'AVB peut être évoqué lorsque la vésicule biliaire est de petite taille et surtout lorsque ses parois sont épaissies, irrégulières et hyperéchogènes, lorsqu'il existe une zone hyperéchogène d'au moins quatre millimètres d'épaisseur (correspondant à la convergence fibreuse des voies biliaires), ou un kyste borgne (forme kystique d'AVB) de taille variable, en avant de la terminaison de la veine porte ou de la branche porte droite), et enfin lorsqu'il existe des signes du syndrome malformatif de polysplénie associé à environ 10 % des cas d'AVB (situs inversus abdominal et/ou thoracique, polysplénie, tronc porte préduodénal, anomalies de la veine cave inférieure).

Le diagnostic d'AVB ne peut être éliminé que lorsqu'il existe une dilatation des voies biliaires, bien différenciée des vaisseaux hépatiques par l'absence de colorisation au Doppler couleur.

Le diagnostic d'AVB reste toujours possible lorsque l'examen est normal, que l'on ne met en évidence aucun des signes précédents, et en particulier lorsque la vésicule biliaire est grande avec une paroi fine. Il peut s'agir alors d'une forme d'AVB limitée au canal hépatique commun mais dont le traitement doit être chirurgical et rapide comme dans la forme complète.

L'insuffisance hépatocellulaire

Devant une insuffisance hépatocellulaire néonatale, l'échographie recherchera des signes d'hépatopathie chronique qui vont orienter le diagnostic : foie nodulaire ou avec des signes d'hypertension portale (augmentation de l'épaisseur du petit épiploon c'est-à-dire de la distance entre la face antérieure de l'aorte et la face postérieure du foie sur la coupe longitudinale passant par l'aorte et le foie gauche), splénomégalie, veine ombilicale hépatofuge ou *ductus venosus* resté perméable. Ces signes sont évocateurs de cirrhose précoce (comme la tyrosinémie, la cytopathie mitochondriale ou l'hémochromatose néonatale).

La masse hépatique

L'échographie est l'examen clé pour faire le diagnostic d'une masse hépatique de découverte ante ou néonatale. Elle doit analyser le caractère unique ou multiple de la lésion, son aspect kystique ou tissulaire ou mixte, si les vaisseaux hépatiques sont déplacés, thrombosés ou dilatés. L'**hémangiome** est la tumeur néonatale la plus fréquente. Il peut être solitaire et apparait alors comme une lésion tissulaire hétérogène avec des calcifications et des lacs vasculaires. L'artère hépatique et les veines sus-hépatiques de

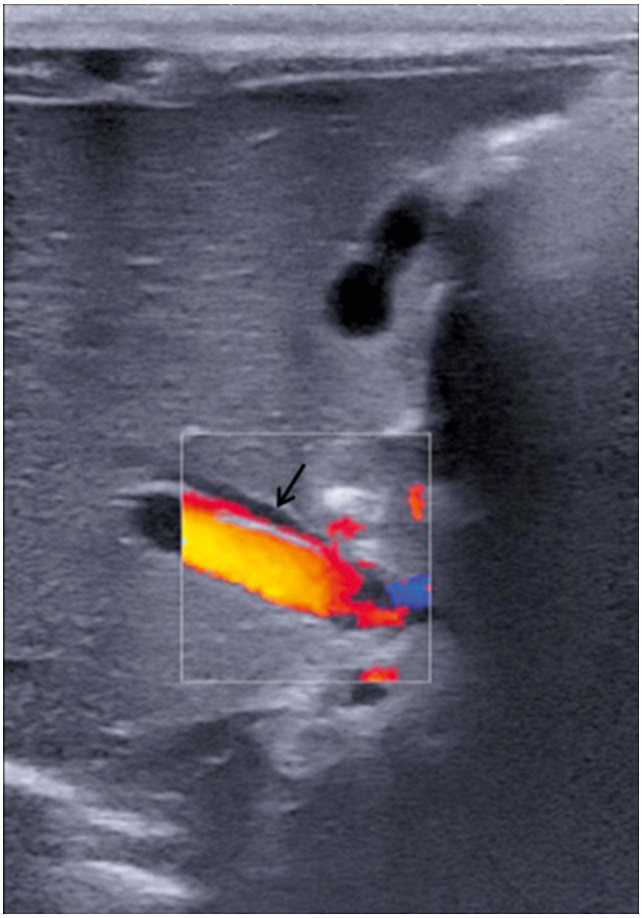


Figure 66.3

Coupe oblique passant par l'axe de la veine porte et le pédicule hépatique.
La voie biliaire principale est visible (flèche noire), en avant de la veine porte et de l'artère hépatique mesurant environ 1 mm.

drainage sont dilatées. Il peut être multinodulaire avec des nodules homogènes ou en cocarde de petite ou de grande taille, en petit nombre ou diffus à tout le foie. On retrouvera les mêmes signes d'hypervascularisation. Les diagnostics différentiels sont les **métastases de neuroblastome ou syndrome de Pepper** (élévation des catécholamines urinaires), **l'hépatoblastome** (élévation importante et

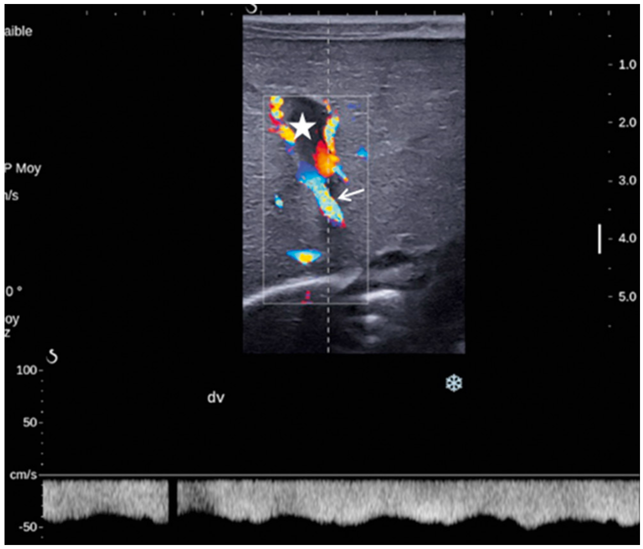


Figure 66.4

Coupe récurrente passant par la branche porte gauche (étoile) et montrant le ductus venosus (flèche) encore ouvert chez ce bébé de deux jours de vie.
Le ductus venosus détourne le flux de la branche porte vers la veine cave inférieure. Cet aspect est physiologique pendant les premiers jours de vie.

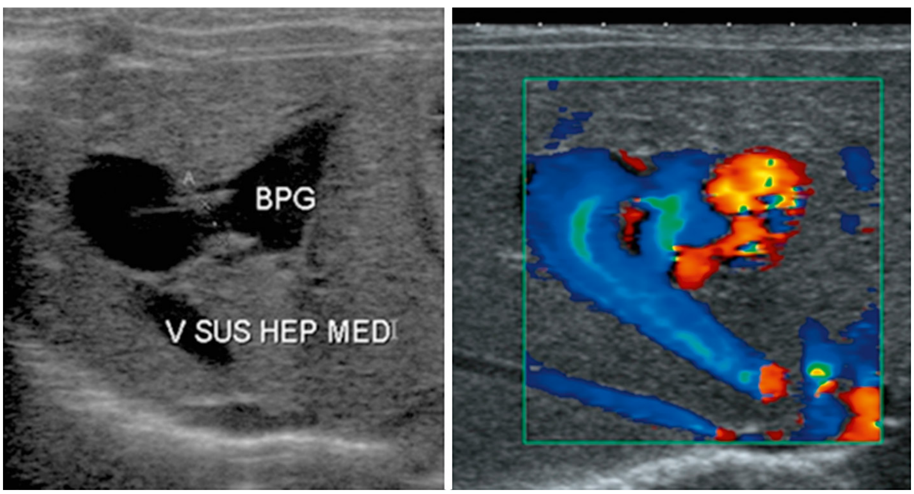


Figure 66.5

Fistule porto-sus-hépatique congénitale entre la branche porte gauche et la veine sus-hépatique médiane.
Fermeture spontanée chez cet enfant avant l'âge de deux ans.

croissante de l'alphafœtoprotéine) et le **choriocarcinome placentaire** (élévation des béta-HCG). L'**hématome** survient dans un contexte d'accouchement traumatique, de trouble de la coagulation ou sur cathéter veineux ombilical traumatique. L'**abcès** s'accompagne d'un tableau infectieux et d'une porte d'entrée. En cas de doute, le scanner ou l'IRM après injection de contraste montrent la prise de contraste très intense, périphérique et centripète spécifique de l'hémangiome. **Le kyste simple congénital** est anéchogène, sans paroi visible et régressif. **L'hamartome mésenchymateux kystique** est cloisonné, formé de macros et de microkystes juxtaposés, augmente de volume et doit être opéré.

Les anomalies vasculaires

La plus fréquente est la **fistule porto-systémique**, qui correspond à la communication anormale entre la veine porte (ou une de ses branches afférentes ou de division) et la veine cave inférieure (ou une de ses branches afférentes). Elle peut être unique ou multiple, sous- hépatique ou intra-hépatique. Lorsqu'elle est large elle peut entrainer un détournement du flux de la veine porte ou de ses autres branches vers la fistule. Beaucoup de fistules porto-sus-hépatiques intrahépatiques (figure 66.5) se ferment spontanément avant l'âge de deux ans. En cas de persistance ou de complication précoce exceptionnelle, ces fistules doivent être fermées soit par radiologie interventionnelle, soit par chirurgie (suivant leur forme anatomique), car elles exposent à des complications dont certaines peuvent être très sévères et parfois irréversibles : hypertension artérielle pulmonaire, hypoxie par shunt artério-veineux pulmonaire, tumeurs hépatiques, encéphalopathie hépatique, cholestase.

La fistule artério-porte, plus rare, se présente le plus souvent cliniquement par des signes d'hypertension portale précoces et sévères (splénomégalie, hémorragies digestives, diarrhée, ascite…) et échographiquement par une dilatation anévrysmale d'une branche porte avec artérialisation et inversion de son flux, et une dilatation de l'artère hépatique qui alimente la fistule. La difficulté de son traitement dépend du nombre de pédicules artériels qui alimentent la fistule.

Pour en savoir plus

Kondo M, Itoh S, Kunikata T, et al. Time of closure of ductus venosus in term and preterm neonates. Arch Dis Chil Fetal Noenatal 2001 ; 85 : F57–9.

Pariente D, Franchi-Abella S. Imagerie du foie et des voies biliaires. In : Adamsbaum C, editor. Imagerie pédiatrique et fœtale. Paris: Flammarion Médecine-Sciences ; 2007. p. 609–50.

Chapitre 67

Allo-immunisations sévères à manifestations néonatales immédiates

A. Cortey, B. Blanchard

PLAN DU CHAPITRE

La maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN), est liée, chez une femme immunisée, au passage transplacentaire d'anticorps anti-érythrocytaires maternels (IgG) dirigés contre l'antigène correspondant paternel : situation d'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME). La gravité de l'immuno-hémolyse périnatale induite dépend de la spécificité de l'anticorps (identification), de sa concentration (titrage et dosage pondéral), mais aussi des caractéristiques immunologiques materno-fœtales (non mesurables). Souvent c'est l'état et l'évolution néonatals qui permettront de conclure sur la sévérité de la MHNN.

Les IFME ABO sont les plus fréquentes avec 15 à 25 % de naissances ABO incompatibles et 1 % de MHNN exprimée. Quand la RAI maternelle est positive, les anti-RH1 (anti-D), RH4 (anti-petit c) et anti-KEL sont le plus souvent en cause suivis des anti-RH3 (anti-E), anti-Kidd (Jk) et anti-MNS (dont anti-U). Tout anticorps maternel autre qu'un anti-RH1 impose de s'assurer du risque périnatal à anticiper auprès de référents en immuno-hématologie: CNRHP, CNRGS, EFS.

Les circonstances de prise en charge

L'accouchement d'une femme avec RAI positives pendant la grossesse

L'immunisation avec suivi adapté sans indication transfusionnelle fœtale

La surveillance Doppler de la vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) permet de dépister les anémies fœtales avec hémoglobine (Hb) inférieure à 8–9 g/dl. La naissance est programmée vers 37 SA en accord avec l'équipe pédiatrique qui disposera d'une photothérapie intensive en continue et de produits sanguins labiles (PSL) spécifiques.

L'immunisation avec transfusion fœtale

Le tableau grave en anténatal peut contraster (si plus de deux transfusions fœtales) avec une clinique pauvre sur le plan de l'ictère, centrée sur l'anémie et la dépendance transfusionnelle des trois premiers mois.

L'immunisation découverte sur RAI de fin de grossesse

La prise en charge sera organisée selon l'anticorps identifié et sa quantification, en urgence.

Une mère de groupe O, RAI négative et avec antécédent de MHNN sévère dans la fratrie

Les transfusions, exsanguino-transfusions (EST), ou photothérapie (PT) avant H 24 dans la fratrie font évoquer une IFME ABO sévère. La prise en charge néonatale est identique à celle d'un enfant de femme avec RAI positive.

Les présentations cliniques

Les anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF)

Le rythme cardiaque fœtal est un élément important de la surveillance de la gravité de l'anémie et de sa tolérance.

- Toute ARCF chez une femme immunisée fait craindre une anémie fœtale, profonde si le RCF est sinusoïdal, et impose une anticipation anténatale d'un besoin transfusionnel néonatal.
- Le choix d'un concentré de globules rouges (CGR) dans le respect des bonnes pratiques prend en compte les RAI de la mère et le phénotype de l'enfant. En urgence (phénotype enfant non disponible), le CGR sera :
  - de groupe KEL négatif si receveur féminin ;
  - de groupe O ;
  - de groupe RhD négatif (RH : – 1) sauf si la mère a un anti-RH4 ou est RH : 1 avec RAI positives (CGR RH : – 1 d'urgence est RH4 positif).

Le nouveau-né avec signes évocateurs d'hémolyse

Les signes sont les suivants :

- ictère et pâleur sont les signes cliniques classiques :
  - formes les plus sévères avec anasarque et hépatosplénomégalie,
  - ictère pas toujours « visible » à la naissance qui mais progresse vite,
  - détermination extemporanée de l'Hb par Hémocue® possible ;
- **tableau de MHNN dissocié :** anémie isolée (IFME KELL et parfois IFME ABO) ou hyperbilirubinémie isolée > 100 μmol/l avant H 24 (IFME rhésus et ABO).

La prise en charge des premières heures : le traitement de l'anémie et de l'ictère

Les démarches thérapeutiques et diagnostiques doivent être associées car la MHNN est toujours évolutive. La gravité est posée sur l'examen clinique et le bilan sanguin (cordon ou H 1 et H 6).

L'indication transfusionnelle dès la salle de naissance, anticipée sur les ARCF

Les mesures suivantes doivent être anticipées lorsque les ARCF font craindre une anémie néonatale sévère :

- Toujours réaliser un prélèvement sanguin pour bilan (voir paragraphe Le bilan diagnostic) avant transfusion.
- La transfusion corrige la dette en Hb et stabilise l'hémodynamique avant une EST en sang total, si besoin. La technique « EST partielle en CGR pur » (correction isolée de l'anémie) est compliquée sur les terrains fragiles (thrombopénie, infection…), donc non recommandée.
- Choix du CGR :
  - phénotype (voir ci-dessus);
  - compatibilisation : toujours si RAI mère positive;
  - irradiation si transfusion fœtale, ou transfusion massive ou EST;
  - hématocrite > 65–70 % si risque de surcharge volémique;

La prise en charge de l'ictère hémolytique

L'hémolyse induit une charge plasmatique en bilirubine libre se majorant rapidement et à fort risque de neuro-toxicité.

La photothérapie (PT), débutée le plus tôt possible sous forme de photothérapie intensive (PTI)

- La PT ne bloque pas l'hémolyse qui se poursuit à une vitesse individuelle imprévisible. La PT est prescrite en continu et dès la naissance avec contrôle d'efficacité (bilirubinémie toutes les six heures avant H 48).
- La PTI du fait de son efficacité (réduction de la bilirubinémie de 30 à 40 % en 12 heures) s'impose. Si la PTI est indisponible, la PT est « optimisée » (sources multiples, placées à moins de 25 cm et plans réfléchissants) et l'EST envisagée plus rapidement.
- Les courbes d'indications de PTI de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) donnent les seuils de PTI pour les 35 SA et plus en fonction de la bilirubinémie totale interprétée selon l'âge postnatal en heures, l'âge gestationnel et les conditions de neuro-toxicité de la bilirubine incluant la MHNN.

Discuter une EST en sang total reconstitué

Des seuils de bilirubinémie indiquant l'EST (voir courbes d'EST) sont disponibles, mais la décision prend aussi en compte le profil évolutif de l'hémolyse (bilirubinémie à H 6, 24 et 48) et la vulnérabilité du patient.

Autres thérapeutiques d'urgence de l'hyperbilirubinémie

- Les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IGIV) permettent avec la PTI (± transfusion) de surseoir à une EST (études à petits effectifs). Elles sont réservées aux formes graves d'IFME (dose de 0,5 à 1 g/kg), si la bilirubinémie augmente de 8–10 μmol/l/h sous PTI ou est à 35–50 μmol/l du seuil d'EST.
- Le phénobarbital, ou les métallo-porphyrines n'ont pas d'indication dans les IFME.

Le bilan diagnostique

Il comporte : NFS, réticulocytes, test direct à l'antiglobuline ou Coombs direct (TDA), groupe sanguin Rh Kell, et dosage de bilirubine.

La bilirubinémie, la NFS et le TDA (Coombs direct) peuvent être réalisés sur sang de cordon.

NFS avec réticulocytes

Une anémie hémolytique est régénérative avec réticulocytose à 30 à 40 % et érythroblastose > 100 000/mm^3 (faux diagnostic d'hyperleucocytose). À la naissance, l'Hb est ≤ 14,5 g/dl dans la moitié des IFME. Chez les enfants avec transfusions fœtales, l'anémie peut être arégénérative ou absente. Une thrombopénie est possible liée à la sévérité de la MHNN ou à une allo-immunisation plaquettaire.

Le groupe sanguin phénotype Rh Kell et TDA

Ces données immuno-hématologiques sont analysées en référence au groupe et à la RAI maternels. Le lien d'identité mère/enfant, en particulier lors d'un transfert postnatal ou d'une demande de PSL en urgence, est le garant de la sécurité transfusionnelle.

- Le TDA met en évidence les anticorps fixés sur les globules rouges. Il a une faible valeur prédictive positive de la gravité de la MHNN et une sensibilité variable. En cas d'ictère sévère dans un contexte d'incompatibilité ABO avec TDA négatif, l'élution avec recherche positive d'anti-A ou d'anti-B affirme la MHNN.
- Pour les nouveau-nés avec transfusion fœtale, le groupe déterminé à la naissance n'a aucune valeur et après deux à trois transfusions fœtales, l'aspect de double population ou la positivité du TDA peuvent avoir disparu.

Le dosage de bilirubine totale et conjuguée

Une bilirubinémie totale dosée à plus de 40 μmol/l à la naissance est pathologique. Certaines IFME sévères ont une bilirubine directe > 10 % de la bilirubinémie totale avant H 48 sans pathologie des voies biliaires.

Le diagnostic différentiel des MHNN à manifestation néonatale sévère

Devant une MHNN avec TDA et élution négatives, une hémolyse corpusculaire est à chercher : déficit enzymatique (G6PD…), anomalies de membrane ou de l'hémoglobine (sphérocytose, elliptocytose, thalassémie…). Des examens complémentaires spécialisés chez l'enfant avant transfusion et chez les parents sont à organiser.

Pour en savoir plus

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia : Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004 ; 114 : 297–316.

Bhutani VK. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics : Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2011 ; 128 : e1046–52.

Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Pédiatrie 2012 ; 7 : 1–22. 4-002-R-25.

Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2008 ; 92 : F83–8.

Plaisant F. Évolution des pratiques transfusionnelles en néonatologie ; recommandations actuelles. Transfusion Clinique et Biologique 2011 ; 18 : 262–8.

Chapitre 68

Ictère et prématurité

J.-M. Hascoët

PLAN DU CHAPITRE

Nous ne traiterons ici que des particularités de l'ictère à bilirubine libre associé à la prématurité.

Les particularités du métabolisme de la bilirubine chez le prématuré

L'hyperbilirubinémie est une manifestation transitoire et bénigne même chez le prématuré. Elle peut, néanmoins, avoir des conséquences redoutables sur le pronostic neurosensoriel d'un enfant d'autant plus vulnérable qu'il est plus immature. La bilirubine intracellulaire en excès entraîne une défaillance énergétique mitochondriale, l'inhibition fonctionnelle des canaux N-methyl-D-aspartate et perturbe le métabolisme cérébral du glucose. Plus l'enfant est prématuré, plus ses réserves adaptatives sont réduites. Aussi, lorsque le taux de bilirubine plasmatique est trop élevé et/ou l'exposition trop prolongée, les mécanismes de protection sont dépassés et la neuro-toxicité va s'exercer par épuisement énergétique cellulaire.

Une hyperbilirubinémie élevée est le résultat d'un déséquilibre entre production et élimination de la bilirubine. Chez le prématuré, les principaux mécanismes de production sont :

- la destruction accélérée de l'hémoglobine fœtale du fait de la transition vers l'hémoglobine adulte ; la présence d'hématomes ou d'hémorragie intracérébrale à résorber ;
- l'infection et l'inflammation très fréquentes en cas de prématurité ;
- le jeûne et le stress qui stimulent l'hème-oxygénase, enzyme clé limitante du métabolisme de l'hème, ce qui aboutit à une production augmentée de bilirubine. Cette enzyme est inductible par l'hème (l'hémolyse s'auto-induit), l'hypoxie et le stress oxydant auxquels le prématuré est particulièrement sensible.

En outre, les capacités d'élimination rapide de la bilirubine sont limitées chez le prématuré, en particulier si celui-ci n'a pas bénéficié d'une maturation anténatale par corticostéroïdes. En effet, les mécanismes de protection sont principalement enzymatiques et nécessitent un certain degré de maturation. Par ailleurs, quel que soit le site de production, la bilirubine libre doit être transportée jusqu'à l'hépatocyte, site de son métabolisme. Ce transport se fait grâce à la liaison avec l'albumine dans un rapport équimoléculaire. Le prématuré présente physiologiquement une hypoalbuminémie relative, l'organisme en développement privilégiant la production des protéines de structure aux protéines de transport. Cette particularité expose le prématuré à une toxicité plus élevée, pour un même taux plasmatique, du fait d'une biodisponibilité en bilirubine libre, non liée à l'albumine, plus élevée. De plus, le déplacement de la liaison bilirubine-albumine par des substances à haute affinité (aminosides, vancomycine, ibuprofène…) diminue le taux de transport vers l'hépatocyte et libère la bilirubine libre, facilitant encore sa fixation sur les graisses membranaires neuronales. Enfin, si les progrès en nutrition entérale du prématuré ont rendu plus rares les ictères cholestatiques de nutrition parentérale prolongée, cette situation rappelle que l'élimination de la bilirubine conjuguée, via les voies biliaires, est plus lente chez le prématuré que chez l'enfant à terme.

La toxicité neurologique de la bilirubine chez le prématuré

Le concept ancien d'imperméabilité de *barrière hémato-encéphalique* a été remis en question par le constat de signes neurologiques et électro-physiologiques discrets et réversibles, en cas d'hyperbilirubinémie même modérée. La découverte des protéines de transport organiques (OATPS) et de la glycoprotéine-P, pompe à substances lipophiles ATP-dépendante, dans la membrane des cellules endothéliales capillaires cérébrales et des astrocytes, a donné une vision fonctionnelle de cette *barrière* en identifiant les mécanismes d'entrée mais aussi d'extraction de la bilirubine au niveau cellulaire. Ainsi, la vulnérabilité neuronale pourrait en partie être liée à un déficit de la glycoprotéine-P, lié à l'immaturité, ceci d'autant plus que l'enfant est prématuré. Son fonctionnement est en outre altéré par de trop fortes concentrations de bilirubine. Parmi les facteurs favorisant les lésions cérébrales, l'hypoxie tissulaire a un effet potentialisateur : outre la stimulation de l'hème-oxygenase, elle diminue l'expression de la glucuronyl transferase et de la bilirubine-oxydase, et altère la glycoprotéine-P.

La toxicité neurosensorielle est donc dose mais aussi temps dépendante. Il existerait une sensibilité individuelle génétiquement déterminée du fait d'un polymorphisme d'expression des protéines impliquées. Ainsi, la compréhension de la physiologie et des mécanismes lésionnels permet de valider les courbes empiriques d'intervention fondées sur le degré de prématurité ou le poids de naissance, l'âge postnatal et le taux de bilirubine. Elle ouvre des perspectives thérapeutiques complémentaires aux mesures classiques de prévention de l'hyperbilirubinémie qui restent toujours valides.

La prise en charge

Les mesures préventives

Chez le prématuré, les mesures préventives additionnelles comprennent : la maturation anténatale par corticostéroïdes qui, par son effet inducteur non spécifique, stimule l'activité de tous les systèmes enzymatiques facilitant le métabolisme de la bilirubine (glycuronyl transférase, OATPS, ligandine hépatique) et la protection cellulaire directe (glycoprotéine-P, OATPS). Pour une prévention de la toxicité et de l'hyperbilirubinémie elle-même, il est essentiel d'éviter le jeûne, l'hypoglycémie, et d'assurer un apport énergétique et hydrique suffisant dès les premières heures de vie. La prévention de l'hypoxie mais aussi du stress oxydatif lié à l'hyperoxie est également un élément de prévention d'une toxicité accrue pour de mêmes taux de bilirubine. Enfin, en cas d'ictère, il faut éviter l'utilisation des molécules à forte affinité pour l'albumine, ou compétitives pour la glycoprotéine-P (érythromycine, rifampicine, digitaliques…) interférant avec les mécanismes de protection cellulaire.

Le traitement curatif

Le traitement curatif de choix est, chez le prématuré comme pour l'enfant à terme, la photothérapie en lumière bleue dépourvue d'ultraviolets. Elle doit être mise en œuvre lorsque les taux dépassent les seuils de sécurité des courbes de référence empiriques, et en ne laissant pas évoluer trop longtemps un ictère même si les taux n'ont pas strictement franchi les seuils habituellement considérés comme dangereux. Ces courbes sont en général des recommandations d'experts qui varient selon leurs auteurs et le facteur principal pris en compte (âge gestationnel ou poids de naissance). C'est pourquoi nous avons volontairement renoncé à les mettre dans cet ouvrage. Les références de certaines d'entre elles sont proposées dans l'encadré 68.1.

La mise en œuvre de la photothérapie (voir chapitre 70) nécessite chez le prématuré le renforcement des mesures de prévention des effets secondaires. Elle doit être faite sous monitorage continu de la fréquence cardiaque et contrôle régulier de la température de l'enfant. Les yeux et les gonades de l'enfant doivent être soigneusement protégés car la peau du prématuré est en partie perméable aux rayons de photothérapie et les risques lésionnels ne sont pas négligeables. Le matériel à utiliser comprend des rampes à néons ou LED spécifiques et vérifiées. Pour limiter les risques de photosensibilisation, notamment chez le grand prématuré, les tunnels sont déconseillés et les séances d'exposition ne doivent pas dépasser quatre à six heures, renouvelables en fonction de l'évolution strictement suivie des taux sanguins (à noter que les mesures transcutanées par bilirubinomètre ne sont pas validées en dessous de 35 semaines d'âge gestationnel). Il est conseillé d'augmenter l'apport hydrique de l'ordre de 10 % pour pallier l'augmentation des pertes insensibles et maintenir une diurèse suffisante. L'alimentation entérale doit être maintenue si elle a pu être débutée afin de limiter les risques liés à la réabsorption digestive.

ENCADRÉ 68.1 Où trouver des courbes de traitement de l'ictère pour le prématuré

En fonction du poids

Bratlid D., Nakstad B., Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn Acta Paediatr 2011 ; 100 : 499–505.

Okumura A., Kidokoro H., Shoji H. et al. Kernicterus in Preterm Infants Pediatrics. 2009 ; 123 : e1052–1058.

En fonction du terme

Maisels M.J., Watchko J.F., Bhutani V.K., Stevenson D.K. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatol 2012 ; 32 : 660–664.

Recommandations du NICE (Grande-Bretagne). https://www.nice.org.uk/guidance/cg98

Pour en savoir plus

Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001 ; 344 : 581–90.

Grojean S, Lièvre V, Koziel V, Vert P, Daval JL. Bilirubin exerts additional toxic effects in hypoxic cultured neurons from the developing rat brain by the recruitment of glutamate neurotoxicity. Pediatr Res ; 2001 ; 49 : 507–13.

Hascoët JM. Mécanisme de la toxicité neurologique de la bilirubine. In: Société Française de Néonatologie. Progrès en Néonatologie. 2005. p. 151–63.

Hascoët JM. Control of Brain Intracellular Bilirubin Levels. Pediatr Res 2003 ; 54 : 439–40.

Hoffman DJ, Zanelli SA, Kubin J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. The in vivo effect of bilirubin on the N-methyl-D-aspartate-receptor/ion channel complex in the brains of newborn piglets. Pediatr Res 1996 ; 40 : 804–8.

Watchko JF, Daood MJ, Mahmood B, Vats K, Hart C, Ahdab-Barmada M. P-glycoprotein and bilirubin disposition. J Perinatol 2001 ; 21 : S43–7.

Chapitre 69

Courbes de traitement de l'ictère chez le nouveau-né de 35 SA et plus

A. Cortey

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'objectif du traitement de l'ictère (symptôme d'une hyperbilirubinémie)

Il est de réduire la concentration de bilirubine non conjuguée (et liposoluble) circulante et/ou de l'empêcher de croître, afin de se garder du risque de toxicité neurologique de ce pigment.

L'inégalité des nouveau-nés face au risque neurotoxique d'une hyperbilirubinémie

Les situations d'hémolyse avec constitution rapide d'une forte charge en bilirubine plasmatique aggravent la vulnérabilité du nouveau-né dont les capacités de liaison sur l'albumine et les mécanismes d'élimination de la bilirubine sont non optimaux.

L'existence de comorbidités qui altèrent l'équipement défensif « naturel » face à bilirubine (prématurité, hypotrophie, acidose, déshydratation, infection, polymédications) et interfèrent avec les étapes du métabolisme de la bilirubine et/ou l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique aggravent également les risques neurologiques.

La durée d'exposition à l'hyperbilirubinémie est aussi un élément sans précision sur une durée-seuil.

L'alimentation entérale

Elle doit être maintenue voire optimisée en cas d'indication de traitement par photothérapie. L'allaitement maternel ne doit pas être interrompu. Une alimentation entérale suffisante contribue au traitement de l'hyperbilirubinémie.

Débuter un traitement d'ictère

Il s'agit d'une urgence clinique (< 2 h) dans trois situations :

1. hyperbilirubinémie avec signes neurologiques associés reflétant une encéphalopathie aiguë hyperbilirubinémique au stade intermédiaire ou avancé ;
2. quantification transcutanée de la bilirubine à 50 µmol/l au-dessus de l'indication de PTI ;
3. valeur de quantification de la bilirubinémie par bilirubinomètre transcutané non affichée (valeur d'alarme haute : capacités de mesure dépassées).

Une photothérapie la plus efficace possible sera mise en place d'emblée sans attendre les contrôles biologiques et une exsanguino-transfusion pourra être discutée au sein du réseau.

Les courbes d'indications de photothérapie intensive pour le nouveau-né de 35 SA et plus

Les indications (figure 69.1) se font sur la valeur de **dosage sanguin de bilirubine totale** (sans soustraction de la bilirubine directe) exprimée en µmol/l et interprétée selon **l'âge postnatal, l'âge gestationnel** et la présence ou non de **conditions à risque de neuro-toxicité aggravée :** processus hémolytique (allo et iso-immunisation, déficit en G6PD…), signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyperexcitabilité, cri aigu…), acidose et hypoxie, instabilité thermique, infection.

En l'absence de photothérapie intensive (voir chapitre suivant) poser une indication pour des valeurs de dosage de bilirubine 50 µmol/l plus basses que celles indiquées sur ces courbes.

Discuter une exsanguino-transfusion si le dosage de bilirubine est 90–100 µmol/l au-dessus de l'indication de PTI (voir fiche technique exsanguino-transfusion, chapitre 71)

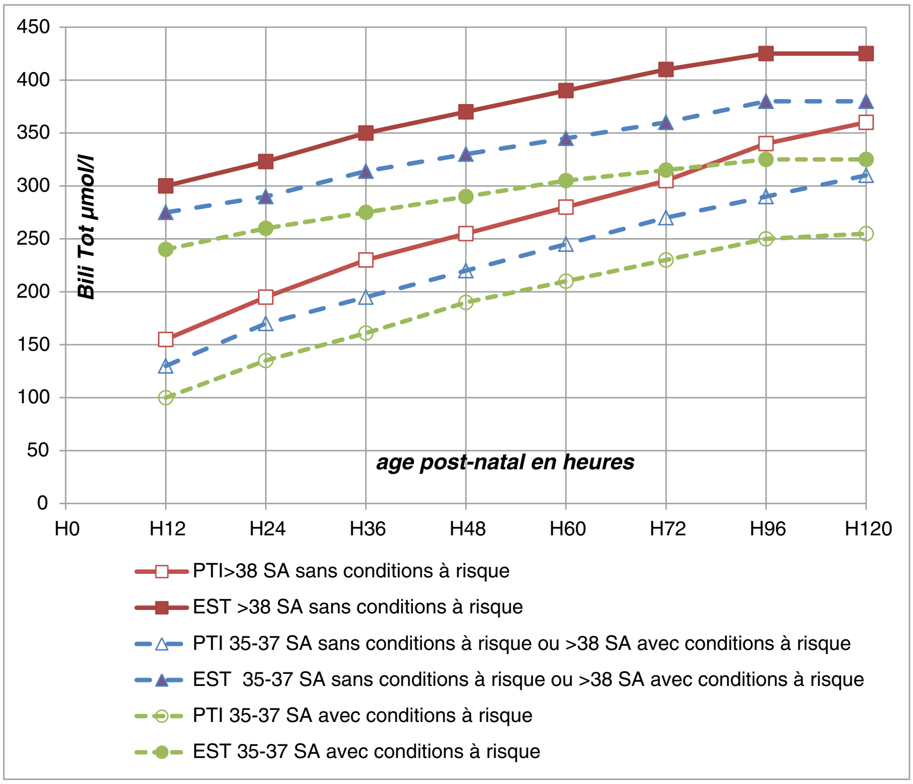


Figure 69.1

Courbes d'indications de photothérapie intensive pour le nouveau-né de 35 SA et plus.
Indications fonction du **dosage sanguin de bilirubine totale ou Bili tot** (sans soustraction de la bilirubine conjuguée) exprimée en µmol/l selon l'âge post-natal et la présence ou non de conditions à risque de neuro-toxicité aggravée de la bilirubine.
Conditions à risque de neuro-toxicité aggravée de bilirubine :
Processus hémolytique (allo et iso-immunisation, déficit en G6PD....) ; signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyperexcitabilité, cri aigu...) ; acidose et hypoxie ; instabilité thermique ; infection.
Si photothérapie non intensive poser une indication pour des valeurs de dosage de bilirubine 50 µmol/l plus basses que celles indiquées sur ces courbes.
D'après American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2004 ; 114 : 297–316.

Chapitre 70

Pratique de la photothérapie en réanimation et chez le grand prématuré

A. Cortey

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La photothérapie bien conduite est le principal moyen thérapeutique de l'ictère à bilirubine non conjuguée et son efficacité a fait reculer les indications d'exsanguino-transfusion.

Les principes d'action et d'efficacité de la photothérapie (PT)

L'agent actif est l'énergie lumineuse.

L'absorption des unités d'énergie lumineuse (photons) par la bilirubine présente en cutané et sous-cutané induit des photo-dérivés excrétés directement dans les urines et les selles (sans conjugaison hépatique).

La réponse à la photothérapie

La réponse à la photothérapie(diminution de la quantité de bilirubine non conjuguée circulante) dépend de trois éléments (figure 70.1) :

- du spectre lumineux utilisé : spectre bleu compris entre 420 et 490 nm (maximum d'efficacité 460-480 nm), ne contient pas d'ultraviolets ;
- de la dose de lumière appliquée à la peau ;
- et de l'étiologie de l'ictère. La PT est un traitement purement symptomatique qui active l'élimination sans modifier la production de la bilirubine ; en cas de d'hémolyse, le taux de bilirubine décroit plus lentement sous PT.

La dose de lumière appliquée augmente proportionnellement à trois facteurs (figure 70.2) :

- **l'intensité de lumière fournie à la peau : « irradiance »** s'exprime en mWatt/cm² de surface ou en µWatt/cm²/nm. La valeur cible pour une **PT efficace est > 2,5-3 mWatt/cm²** (radiomètre Babyblue®) **soit 30-4 µWatt/cm²/nm** (radiomètre Minolta®). **L'irradiance** dépend elle-même des **sources lumineuses** (lampes fluorescentes, LED), **du design de l'appareil** (rampe unique ou multiple, tunnel, matelas) et de la **distance enfant/lampes** ;
- **la surface de peau exposée :** une source émettant sur 360° expose 80 % de surface et sur une seule face : 35 % ;
- **la durée d'exposition.**

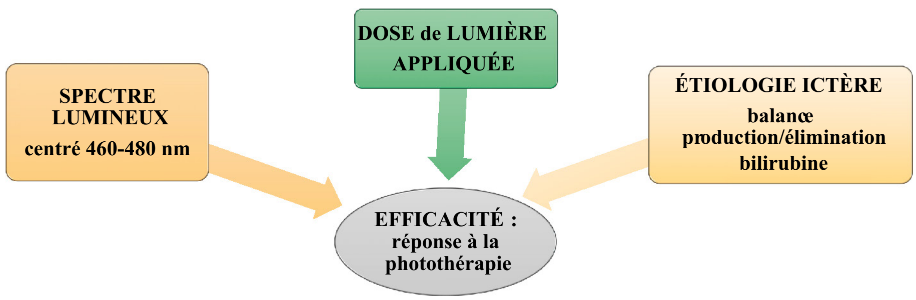


Figure 70.1
Eléments influençant la réponse à la photothérapie.

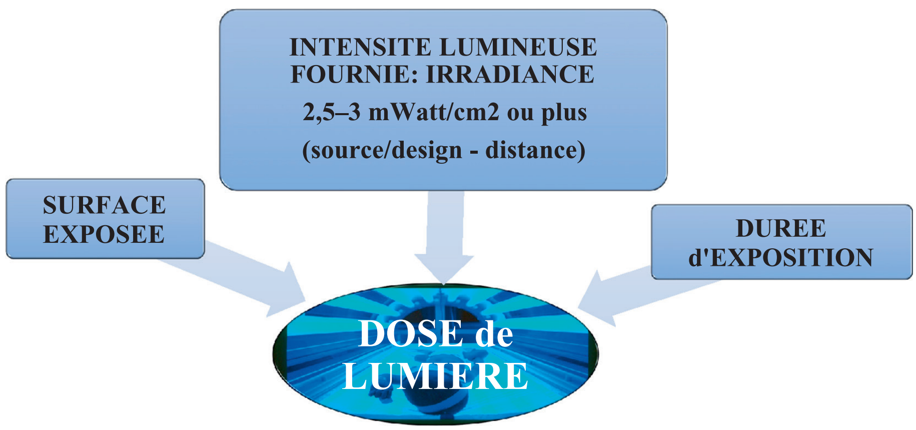


Figure 70.2
Facteurs influençant la dose lumière appliquée au cours de la photothérapie.

Les clés utiles pour organiser une PT efficace en réanimation

En pratique, chez le prématuré la dose de lumière est difficilement obtenue du fait de l'état clinique et des supports de soins.

Les courbes d'indication s'entendent pour des dispositifs de PT fournissant une intensité lumineuse de 3 mWatt/cm^2 et plus ou de PT intensive (voir figure 69.1) :

- **PT intensive si une irradiance > 30µWatt/cm²/nm (> 2,5-3 mWatt/cm²) est dispensée sur la plus grande surface cutanée possible**. Elle permet une décroissance du taux de bili de 40–50 % sur 24 heures et correspond aux berceaux 360° et Bilicrystal Duo®, qui ne sont pas (ou difficilement) utilisables chez les nouveaux-né en détresse respiratoire ou instables et/ou de poids inférieur à 1500–2000 g;
- **les rampes de photothérapie sont toujours accessibles** : installées sur le toit d'un incubateur (35-40 cm du plan de couchage) et éclairent une seule face corporelle. Elles fournissent des irradiances très variables d'un modèle à l'autre. En général :
  - celles avec lampes fluorescentes (LF) dégagent de la chaleur et sont dites de PT « conventionnelle » (irradiance : 2–2,5 mWatt/cm^2 maximum) avec décroissance attendue de bili de 20 % sur 24 heures si en continu et pas d'hémolyse;
  - celles avec LED, ne dégagent pas de chaleur et sont dites « à haute énergie » (irradiance : 2,5–3 mWatt/cm^2 et plus), plus efficaces.

Les actions possibles pour majorer la dose de lumière

- **Associer plusieurs rampes** en sachant que ce sont les rayons incidents perpendiculaires à la peau qui sont les plus efficaces.
- **Coupler les rampes avec des surfaces réfléchissantes** autour de l'enfant (linges blancs, réflecteur, couverture de survie).
- **Réduire la distance entre la source et la peau** : les rampes avec LF rapprochées à 20 cm maximum de la surface cutanée délivreront une irradiance équivalente aux LED mais avec un important dégagement de chaleur. Le développement de PT de contact de type natte ou matelas de PT constitués de fibres optiques qui diffusent la lumière d'une LED est prometteur mais à ce jour les irradiances varient de 0,5 à 3 mWatt/cm^2.
- **Assurer une surface cutanée exposée maximale :**
  - <u>en aménageant les conditions d'installation</u> « habituelles » de l'enfant (couches, dispositifs de maintien ou de positionnement, pansements…) en particulier pour les petits poids de naissance;
  - <u>en multipliant les surfaces traitées</u> par couchage sur un plan lumineux (PT de contact) associé à la PT au-dessus de l'enfant.
- **Durée :** la pratique de la PT en continu sur 24 heures, seulement interrompue par les tétées et les soins toutes les trois heures, est réservée aux hyperbilirubinémies sévères (proches du seuil d'exsanguino-transfusion) ou par hémolyse et/ou précoces, mais peut aussi compenser une PT d'irradiance limitée.

Pour en savoir plus

Bhutani VK. Committee on F, Newborn, American Academy of P. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2011; 128 : e1046–52.

Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or = 35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics 2009; 124 : 1193–8.

Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med 2008; 358 : 920–8.

Chapitre 71

Fiche technique : exsanguino-transfusion (EST)

A. Cortey

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Indication

Traitement de l'hyperbilirubinémie non conjuguée chez le nouveau-né, si échec de photothérapie intensive pour prévenir la neuro-toxicité de la bilirubine. Pratique devenue rare et réservée principalement aux maladies hémolytiques néonatales. L'EST permet aussi d'épurer le sang d'une partie des anticorps et des globules rouges atteints et de corriger une anémie sans modification de la volémie.

Les courbes de valeurs-seuils de bilirubine totale (sans soustraction de la bilirubine conjuguée) pour indication d'EST sont disponibles sur la figure 69.1. Elles intègrent l'âge gestationnel et le contexte clinique (conditions à risque de vulnérabilité neurologique du nouveau-né). Elles fournissent des valeurs pour discuter une indication d'EST selon le contexte et l'évolution clinique sous thérapeutique, sauf en présence de signes d'encéphalopathie aiguë où l'indication d'EST est formelle.

L'organisation de l'acte et la prescription des PSL : anticipation+++

1. **Décider par qui et où va être réalisé l'acte** : l'opérateur immobilisé pendant plusieurs heures doit disposer d'un abord veineux central de bon calibre (veine ombilicale ?). Un transfert peut être nécessaire et doit être organisé sans délai.
2. **Informer les parents quant à l'acte transfusionnel et ses risques**
3. **Contacter l'EFS locale et prescrire les produits sanguins labiles (PSL).**
   a. L'EST est réalisée en **sang total reconstitué à partir de concentrés de globules rouges (CGR) de groupe O, de moins de cinq jours (frais), irradiés et de plasma frais congelé (PFC). Le volume échangé est de deux masses sanguines (85 ml/kg) soit 150-170ml/kg**. L'échange de 170 ml/kg permet de réduire la bilirubinémie de **50 %**, en sachant qu'un rebond aux deux tiers de la valeur initiale est observé à H 4-6 de la fin de l'EST.
   b. **S'enquérir de la possibilité et du délai de mise à disposition de sang total reconstitué par l'EFS (délai de deux heures : urgence clinique**). Sinon l'opérateur devra reconstituer le sang total au lit du malade en circuit stérile à partir de CGR et PFC.
   c. **Réunir les documents immuno-hématologiques nécessaires pour la prescription et réalisation de l'EST** : RAI de la mère (de moins de trois jours avant l'accouchement), deux déterminations de groupe phénotype Rh-Kell et RAI chez l'enfant.
   d. Sécuriser le lien mère-enfant dans les identités, en particulier en cas de transfert. Le choix du groupe des CGR respecte les RAI maternelles et le phénotype de l'enfant. Si RAI positives, les CGR seront compatibilisés (cross-match) soit avec le sang de la mère, soit au mieux avec celui de l'enfant.
   e. **Rédiger l'ordonnance de PSL en précisant délai, volume et hématocrite final (40–50 %), les qualificatifs de fraicheur, d'irradiation et de compatibilisation**.

Si l'enfant pèse plus de trois kilos, pour 170 ml/kg de sang total, deux CGR et deux PFC seront nécessaires. De plus, pour apporter suffisamment de PFC et un hématocrite à 45 %, le CGR initial aura un hématocrite de 65 %.

Équipement et installation de l'enfant

L'enfant (équipé d'un bracelet d'identification) doit être mis en condition et installé dans un lieu qui permet de réaliser la procédure de façon « stérile » :

- la photothérapie sera interrompue pendant le temps le plus court possible et toujours reprise immédiatement après l'EST ;
- **réchauffement (table chauffante) et matériel d'aspiration accessible ;**
- **monitorage oxygénation, cardiorespiratoire et tension ; chariot d'urgence à proximité ;**
- **aspiration gastrique préalable au début de l'acte (± sonde gastrique en place déclive) ;**
- **contention mains et pieds et pose d'une poche à urine pour « libérer » la zone ombilicale ;**
- perfusion avec soluté hydro-électrolytique (à jeun pendant la procédure et quatre heures après).

La pose de la voie d'abord : le plus souvent cathéter veineux ombilical (CVO)

Le cathéter (KT) a un diamètre de cinq CH au minimum (bon reflux) et les KT double-voie ne sont pas recommandés. Enfin, la pose chirurgicale d'un KT peut être nécessaire.

La technique la plus utilisée est celle du « push-pull » sur un KT veineux unique à l'aide d'un robinet à quatre voies et

du kit d'exsanguino-transfusion VYGON® ou de deux robinets à trois voies montés en série et d'un « kit reconstitué » (figure 71.1).

On peut utiliser la technique à deux KT : retrait sur le KT artériel et transfusion sur le KT veineux ; vigilance recommandée sur l'égalité des volumes mobilisés sur les deux KT.

La procédure

La procédure doit respecter les étapes suivantes :

- contrôles de concordance d'identité entre le patient et les PSL et contrôle ultime du sang total ou CGR ;
- le sang total ou les CGR sont réchauffés à température ambiante ;
- si besoin, reconstitution du sang total en « injectant stérilement » dans le CGR (à Hte $\geq$ 65 %) un volume de 100 ml de PFC (ou un tiers du volume) ; le mélange est homogénéisé manuellement ;
- habillage stérile de l'opérateur qui dispose le matériel sur un plan de travail mobile ;
- montage du circuit d'EST en intégrant le schéma global suivant (figure 71.2).

Sur le robinet à quatre voies une seringue (10 ml) est vissée sur la manette et les autres voies se répartissent selon la figure 71.3. Si le système de deux robinets a trois voies en série, la seringue « pull-push » est fixée sur robinet 1 (distal) ainsi que la tubulure de transfusion et PSL et sur le robinet 2 (proximal) : le cathéter et le rejet ;

- débuter l'EST par un prélèvement sanguin pour : complément de bilan immuno-hématologique, dosage de bilirubine, ionogramme, NFS et réticulocytes, examens complémentaires à visée étiologique d'une anémie hémolytique si besoin ;
- les échanges s'effectuent en cycles de 5 ml par 5 ml (maximum de 3-4 ml/kg). Les échanges sont lents et une masse sanguine sera échangée sur 1 h 30 environ ;
- avec le robinet à 4 voies : la seringue solidaire de la manette sera toujours tournée dans le sens des aiguilles d'une montre tout au long de la procédure. Après avoir retiré un volume de sang de l'enfant, un quart de tour de manette est effectué pour rejeter le sang, puis un deuxième quart de tour pour charger la seringue de sang total (même volume) et au dernier quart de tour ce volume est transfusé ;
- aucun apport de calcium n'est recommandé ;
- l'EST se termine par une injection de sang total et juste avant, par un bilan pour NFS (plaquettes) et dosage de bilirubine et calcium. Le bilan suivant est programmé huit heures plus tard ;

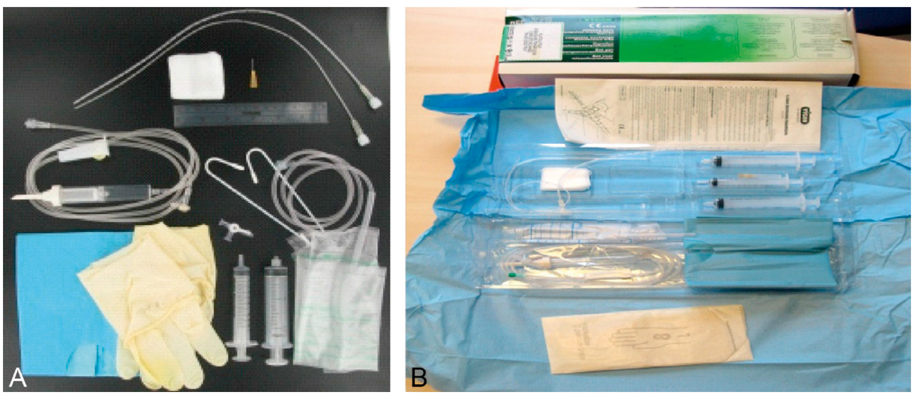


Figure 71.1

Plateau d'exsanguino-transfusion Vygon®.

Le plateau d'exsanguino-transfusion Vygon comprend :

- un robinet à voie avec membrane en caoutchouc naturel pour injection extemporannée ;
- deux cathéters ombilicaux longs de 40 cm CH5 et CH7 ;
- deux seringues luer-lock 20 ml ;
- une seringue 10 ml ;
- une tubulure à transfusion avec filtre ;
- un champ stérile avec fenêtre ;
- un sac plastique pour recueil des rejets ;
- une réglette de 15 cm ;
- une paire de gants stériles taille 8.

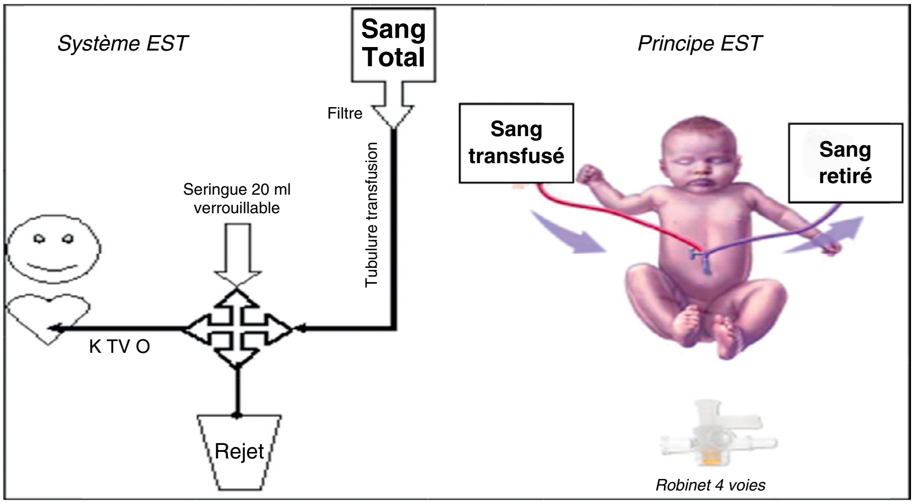


Figure 71.2
Le montage d'un circuit d'EST.

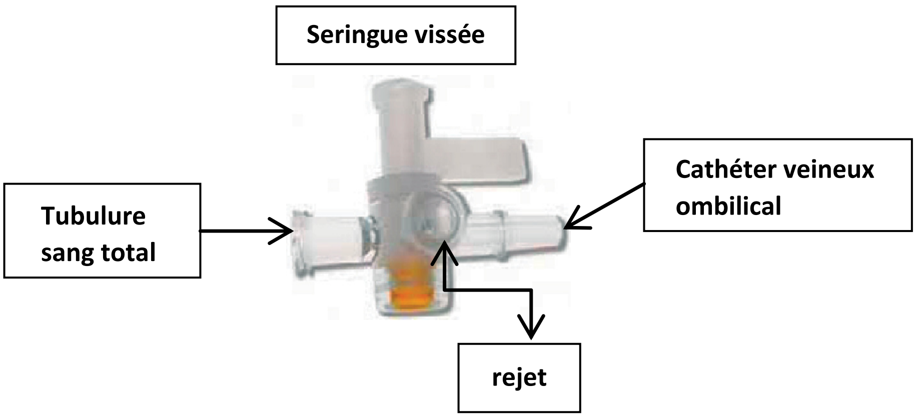


Figure 71.3
Robinets à quatre voies Vygon®.

- un compte rendu détaillé est rédigé. La traçabilité est assurée;
- la photothérapie intensive est reprise dès la fin de l'acte.

Pour en savoir plus

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114 : 297–316.

Murki S, Kulmar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. Semin Perinat 2011; 35 : 175–84.

Plaisant F. Évolution des pratiques transfusionnelles en néonatologie; recommandations actuelles. Transfusion Clinique et Biologique 2011; 18 : 262–8.

Chapitre 72

Hyperplasie congénitale des surrénales, bilan de base

C. Bouvattier

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Le terme « hyperplasie congénitale des surrénales » (HCS) désigne un ensemble de maladies autosomiques récessives liées à des déficits enzymatiques de la stéroïdogénèse (figure 72.1). Le déficit en 21-hydroxylase (Cyp 21) représente plus de 95 % des cas. Il entraîne un défaut de synthèse du cortisol, plus ou moins d'aldostérone, et une production augmentée d'androgènes. C'est la conversion périphérique de la delta4 androstènedione en testostérone qui virilise le fœtus féminin pendant la grossesse. L'ACTH est élevé. Il existe deux types de formes sévères (dites classiques néonatales) : les formes avec perte de sel (déficit minéralocorticoïde associé au déficit glucocorticoïde) et les formes dites virilisantes pures, sans déficit en aldostérone (un tiers des cas).

Les nouveau-nés à terme

Le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales est facile chez le nourrisson à terme en bonne santé. Normalement, les concentrations de 17OH progestérone (17OHP), marqueur du déficit en 21-hydroxylase, autour de 150 nmol/L dans le sang du cordon, sont maximales à J 1, puis diminuent à 3–5 jours de vie. Il n'existe pas de variation nycthémérale du cortisol chez le nouveau-né, et jusqu'à trois mois de vie environ.

Les ***filles*** atteintes d'HCS sont dépistées dès la naissance en raison de l'anomalie des organes génitaux externes, qui va d'une hypertrophie clitoridienne « simple » à un phénotype masculin sans gonade palpée. La 17OHP est indiscutablement élevée, le plus souvent > 100 nmol/L et affirme le diagnostic. La testostérone est élevée. Dans les formes avec déficit minéralocorticoïde, la rénine est élevée.

Les ***garçons*** ont des organes génitaux normaux et sont repérés par le dosage de la 17OHP sur le buvard prélevé au troisième jour de vie, depuis 1996 en France. Le diagnostic est fait autour des septième-huitième jours aujourd'hui, chez des garçons parfois déjà en insuffisance surrénale.

Les prématurés

La stéroïdogenèse chez le prématuré

Le cortex surrénalien produit des stéroïdes dès huit-neuf semaines de grossesse, essentiellement de la SDHEA (sulfate de déhydroépiandrostenédione) provenant de la zone fœtale, et ce jusqu'au terme de 40 semaines. Les nourrissons prématurés posent le problème de concentrations de stéroïdes surrénaliens élevés dès la naissance, et chez les deux sexes, situation souvent aggravée par les complications de la prématurité (MMH, infections…). Des valeurs de référence de cortisol ont été établies, mais

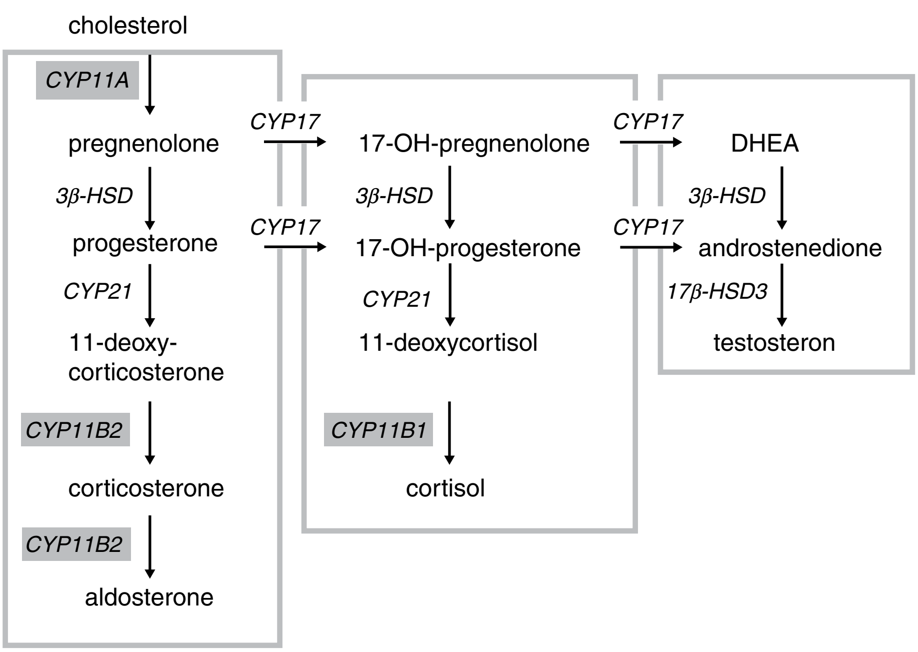


Figure 72.1
Biosynthèse des hormones surrénaliennes et de la testostérone.

les critères qui définissent l'absence de pathologie surrénalienne sont variables selon les auteurs. L'utilisation d'une corticothérapie prénatale peut au maximum diminuer du tiers la 17OHP dosée sur buvard. Il n'existe pas de variation nycthémérale de la sécrétion du cortisol. Les stéroïdes diminuent en quelques semaines, mais, au terme corrigé, les concentrations de stéroïdes restent supérieures à celles des nouveau-nés à terme pour les moins de 33 SA en particulier.

Les filles prématurées ont des concentrations de testostérone élevées, qui vont diminuer rapidement en une à deux semaines. La 17OHP et les autres précurseurs du cortisol sont physiologiquement élevés, de façon inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids de naissance, et rejoindront les valeurs des nourrissons nés à terme vers trois mois de vie. La cause de l'élévation des stéroïdes chez les prématurés est peu claire : activité enzymatique différente chez des enfants immatures, diminution de la clairance métabolique par immaturité hépatique, hyperactivité hypophysaire augmentant la production de stéroïdes, ou réactions croisées avec des stéroïdes conjugués dans le sérum. À l'inverse, certains grands prématurés présentent, lors de stress intense, une incapacité à produire suffisamment de cortisol et des complications qui peuvent faire évoquer une insuffisance surrénalienne.

L'hyperandrogénie biologique d'origine surrénalienne fréquemment notée après la naissance régresse rapidement et n'est habituellement pas associée à des signes cliniques. Plusieurs observations ont cependant rapporté une hypertrophie clitoridienne associée à des concentrations élevées de 17OHP et de testostérone chez des filles nées à 24–25 SA. Traitées comme des formes virilisantes pures de déficit en 21-hydroxylase en raison de concentrations élevées de 17OHP, le traitement par hydrocortisone a pu secondairement être stoppé, le séquençage du gène de la 21-hydroxylase étant normal.

L'utilisation en routine du dosage des stéroïdes par spectrométrie de masse (LC-MS/MS) permettra dans l'avenir de réduire le nombre de faux positifs de la 17OHP. Cette technique augmente la spécificité du dosage des stéroïdes et la sensibilité du diagnostic de l'hyperplasie congénitale des surrénales. Le volume de sérum nécessaire est faible et la méthode rapide, reproductible et robuste. L'utilisation de ratios qui utilisent la mesure de la 17OHP et du 21DF (21 deoxycortisol, précurseur du cortisol) permettrait de distinguer les déficits en 21-hydroxylase des faux positifs (17OHP élevée).

Le diagnostic d'HCS chez le prématuré

Chez la fille

Le diagnostic d'HCS chez les filles prématurées est tout d'abord clinique. **L'hypertrophie clitoridienne ne doit pas être confondue avec l'hypertrophie du capuchon clitoridien, fréquente chez le prématuré**. La présence des deux orifices (urétral et vaginal) sera vérifiée. Les signes d'insuffisance surrénalienne s'installent classiquement vers la fin de la première semaine de vie chez le nouveau-né à terme, et il n'existe pas de données ni d'observations précises d'insuffisance surrénalienne aiguë par HCS rapportées chez les prématurés. La forme classique avec déficit minéralocorticoïde est la seule forme clinique engageant le pronostic vital (perte de sel, choc hypovolémique). **En cas de doute clinique sur les organes génitaux externes, devant l'installation décalée par rapport à la naissance d'une hypotension, d'une absence de prise de poids, d'hypoglycémies, d'une hyponatrémie à natriurèse conservée, un bilan hormonal minimal de base doit être prescrit** (même si ses résultats seront difficiles à interpréter) : **testostérone, 17OHP, rénine**. Seule l'analyse moléculaire du gène de la 21-hydroxylase permettra d'affirmer formellement le diagnostic, alors que les androgènes surrénaliens et la testostérone sont physiologiquement élevés et souvent difficiles à interpréter.

En l'absence de contre-indication, si la suspicion d'insuffisance surrénalienne est forte, un traitement par hydrocortisone et fludrocortisone doit être débuté. L'HCS n'est pas la seule cause d'anomalie des organes génitaux, et une recherche de SRY par FISH peut accompagner ce bilan initial.

Chez le garçon

Une HCS chez un garçon prématuré, qui n'aura pas de manifestation clinique d'hyperandrogénie, sera suspectée sur l'**apparition décalée par rapport à la naissance d'une hypotension, d'une absence de prise de poids, d'hypoglycémies, d'une hyponatrémie à natriurèse conservée. Un bilan hormonal minimal de base doit être prescrit** (même si ses résultats seront difficiles à interpréter) : **testostérone, 17OHP, rénine**, mais seule l'analyse moléculaire du gène de la 21-hydroxylase permettra d'affirmer formellement le diagnostic. **En l'absence de contre-indication, si la suspicion d'insuffisance surrénalienne est forte, un traitement par hydrocortisone et fludrocortisone doit être débuté sans attendre**.

Alors que l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant avait décidé, avec un

collège d'experts, de sursoir au dépistage par la 17OHP de l'HCS chez les prématurés de moins de 32 semaines dès le 31 mars 2014, il a été finalement convenu d'attendre la modification de l'arrêté ministériel du 22 janvier 2010 fixant les maladies devant bénéficier d'un dépistage néonatal et qui s'imposait à *tous* les nouveau-nés.

Pour en savoir plus

Couch R, Girgis R. Postnatal virilization mimicking 21-hydroxylase deficiency in 3 very premature infants. Pediatrics 2012 ; 129 : 1364–7.

Garagorri JM, Rodriguez G, Lario-Elboj AJ, et al. Reference levels for 17-hydroxyprogesterone, 11-desoxycortisol, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione in infants from birth to six months of age. Eur J Pediatr 2008 ; 167 : 647–53.

Janzen N, Peter M, Sander S, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 2581–9.

Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, et al. Increased activity of the hypthalamic-piyuitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in prémature boys. J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : 98–105.

Chapitre 73

Anomalies des organes génitaux externes et grande prématurité, quel bilan demander et quand ?

C. Bouvattier

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La prise en charge des anomalies des organes génitaux externes (OGE) chez les grands prématurés est mal codifiée, la malformation génitale n'étant pas une urgence dans la prise en charge ! L'examen clinique d'un prématuré **doit cependant comprendre, à l'arrivée, l'examen des organes génitaux externes**. Des normes existent pour le clitoris et la verge des prématurés.

Les aspects habituels

Chez les garçons, les hypospades sont bien repérés, et la cryptorchidie habituelle à ce terme. Les organes génitaux externes des filles apparaissent souvent disproportionnés, avec une impression de gros clitoris, qui est en fait le plus souvent un œdème du capuchon clitoridien.

En cas de doute sur une anomalie des OGE

- **L'interrogatoire** recherchera :
  - une prise d'androgènes maternels ;
  - une virilisation maternelle pendant la grossesse ;
  - un RCIU ;
  - une histoire familiale d'hypospade ou d'infertilité.
- **L'examen clinique doit** :
  - mesurer le bourgeon génital ;
  - décrire les bourrelets ;
  - identifier l'urètre.

  En l'absence de gonade palpée :
- on regardera s'il existe une fusion postérieure (très bon signe de virilisation chez les filles) ou une pigmentation des bourrelets génitaux ;
- on palpera les corps caverneux.

  NB : Le prépuce/capuchon du clitoris, la verge/le clitoris ont une origine commune.
- **Un bilan minimum doit être réalisé :**
  - **devant une anomalie des OGE, la recherche de SRY par FISH et le caryotype sont indispensables** ;
  - l'échographie pelvienne peut permettre d'identifier un utérus et les gonades ;
  - un premier bilan hormonal comportera des dosages de **testostérone, 17OHP et AMH**. L'interprétation des stéroïdes est difficile, voire impossible chez les grands prématurés. Il existe peu de normes, et quand elles existent, elles concernent de petits groupes d'enfants nés à des termes variés (encadré 73.1).

> ### ENCADRÉ 73.1 Évolution des hormones de la détermination sexuelle chez le prématuré
>
> Chez les filles, les stéroïdes placentaires s'effondrent à la naissance. L'activation hypothalamo-hypophysaire postnatale débute après une semaine de vie, alors que tous les stéroïdes placentaires ont quitté la circulation, et est maximale six-dix semaines après la naissance. Les garçons font une mini-puberté, avec des sécrétions de testostérone et d'AMH élevées dès 15 jours de vie, maximale autour de un mois et jusqu'à quatre mois de vie. Les gonadotrophines (FSH et LH) sont beaucoup plus élevées que chez les nouveau-nés à terme. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est d'autant plus précoce et importante que la prématurité est extrême. Les stéroïdes et les gonadotrophines sont à des concentrations comparables à celles des nouveau-nés à terme autour de 38 SA.

En fonction du résultat du SRY

- **Si la recherche de SRY est négative**, l'enfant est 46, XX et doit être déclaré de sexe féminin.

  Le **seul diagnostic urgent est celui de déficit en 21-hydroxylase** : l'apparition d'une insuffisance surrénalienne doit être surveillée car, à ce terme, les dosages de 17OHP et de testostérone sont difficilement interprétables (voir chapitre 72, Hyperplasie congénitale des surrénales, bilan de base). Il n'y a pas de perte de sel dans le déficit en 11-bêta-hydroxylase et donc pas de risque de décompensation d'une insuffisance surrénalienne. Le diagnostic d'anomalie de la différenciation testiculaire ovo-testiculaire n'est pas urgent.
- **Si la recherche de SRY est positive**, le caryotype de l'enfant comprend de l'Y. Le caryotype précisera une éventuelle mosaïque 45, X/46, XY. Dans le cadre des anomalies isolées des organes génitaux, les hypospades postérieurs et ceux associés à un micro-pénis méritent des explorations hormonales complémentaires. L'insensibilité partielle aux androgènes reste un diagnostic difficile, il doit être évoqué devant une histoire familiale maternelle d'hypospade sévère, chez un enfant eutrophe.

  L'incidence de l'hypospade est trois à cinq fois plus importante chez les enfants hypotrophes. Chez les garçons RCIU et présentant un hypospade, comme dans les syndromes malformatifs, il n'existe le plus souvent pas d'anomalie du bilan hormonal. L'enfant doit être déclaré de

sexe masculin. Dans le contexte de la grande prématurité, il paraît souvent difficile et peu acceptable de sursoir à la déclaration de sexe d'un garçon. Ceci peut être discuté avec un endocrinologue pédiatre ou un chirurgien habitué à ce type de malformation.

Pour en savoir plus

Litwin A, Aitkin I, Merlob P. Clitoral length assessment in newborn infants of 30 to 41 weeks gestational age. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990 ; 38 : 209–12.

Garagorri JM, Rodriguez G, Lario-Elboj AJ, et al. Reference levels for 17-hydroxyprogesterone, 11-desoxycortisol, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione in infants from birth to six months of age. Eur J Pediatr 2008 ; 167 : 647–53.

Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, et al. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : 98–105.

Couch R, Girgis R. Postnatal virilization mimicking 21-hydroxylase deficiency in 3 very premature infants. Pediatrics 2012 ; 129 : 1364–7.

Greaves R, Hunt RW, Zacharin M. Transient anomalies in genital appearance in some extremely preterm female infants may be the result of foetal programming causing a surge in LH and the over activation of the pituitary-gonadal axis. Clin Endocrinol 2008 ; 69 : 763–8.

Chapitre 74

Dysthyroïdie du nouveau-né, quand demander un bilan thyroïdien en réanimation et soins intensifs ?

P. Boileau

PLAN DU CHAPITRE

Les dysthyroïdies du nouveau-né se déclinent en deux entités biologiques, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie auxquelles s'ajoute une entité clinique, le goitre néonatal.

L'hypothyroïdie congénitale du nouveau-né

Le dépistage systématique

L'hypothyroïdie congénitale avec une incidence estimée à 1/3500 nouveau-nés est la plus fréquente des pathologies endocriniennes néonatales. En France, un dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale a été instauré chez le nouveau-né depuis bientôt 40 ans. Les principaux déterminants dans la mise en place de ce dépistage ont été l'incidence relativement élevée, l'absence de signes cliniques patents lors de la période néonatale et des séquelles sévères du développement psychomoteur en l'absence de traitement hormonal substitutif précoce. Ce dépistage systématique a transformé le pronostic des hypothyroïdies congénitales. En effet, si le traitement a été débuté dans les huit premiers jours de vie, la L-thyroxine administrée à une dose suffisante (10 à 15 μg/kg par jour) et la compliance thérapeutique correcte, le développement psychomoteur des hypothyroïdies congénitales dépistées sera normal pour la quasi-totalité des cas.

Les hypothyroïdies congénitales non dépistées

Dans ces conditions, présentation clinique pauci-symptomatique en période néonatale et généralisation du dépistage systématique, quelles sont les situations qui doivent encore faire rechercher une hypothyroïdie néonatale ?

La grande majorité des hypothyroïdies congénitales sont identifiées par le dépistage systématique. Les étiologies de ces hypothyroïdies congénitales sont principalement des dysgénésies de la thyroïde (athyréose, ectopie et hypoplasie) dans 85 % des cas, viennent ensuite les troubles de l'hormonosynthèse (15 %) dont le diagnostic clinique peut être suspecté sur la présence d'un goitre, et enfin les rares hypothyroïdies d'origine hypothalamo-hypophysaire. Ces dernières, liées à un déficit de synthèse de la thyréostimuline (TSH) présentent deux particularités. La première est un taux plasmatique de TSH bas ou nul qui permet d'échapper au dépistage car celui-ci repose sur un dosage de la TSH, qui identifie les hypothyroïdies congénitales par un taux élevé de TSH généralement > 50 mU/ml. La seconde particularité concerne la symptomatologie qui est celle d'un déficit hypophysaire complet ou partiel parfois associé à des anomalies de la ligne médiane. À l'exception de ces hypothyroïdies d'origine hypothalamo-hypophysaire qui échappent au dépistage, toutes les autres formes d'hypothyroïdie congénitale, dites primitives, liées à un dysfonctionnement de la thyroïde, seront identifiées par le dosage de la TSH lors du dépistage.

Les hypothyroïdies transitoires

Ce dépistage systématique permet également d'identifier les **formes transitoires d'hypothyroïdies congénitales** par carence maternelle en iode ou par une surcharge en iode du fœtus. Certaines formes transitoires, observées chez des nouveau-nés de femmes atteintes par une thyroïdite d'Hashimoto, sont liées à la transmission d'auto-anticorps maternels bloquant le récepteur de la TSH. En revanche, les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) et anti-thyroglobuline (TG) présents chez ces femmes devenues hypothyroïdiennes ne sont pas responsables en eux-mêmes d'une hypothyroïdie congénitale par transmission materno-fœtale d'auto-anticorps.

L'autre forme d'hypothyroïdie transitoire néonatale est **l'hypothyroxinémie transitoire du grand prématuré**. Cette dernière se caractérise par une faible concentration plasmatique de thyroxine libre (T4L) et une augmentation retardée de la TSH. Elle ne sera donc pas observée lors du dépistage. Chez le grand prématuré, le taux de T4L décroît après la naissance pour atteindre un nadir vers sept à dix jours de vie. L'augmentation progressive du taux des hormones thyroïdiennes permet un retour à la normale en quatre semaines environ. Un taux faible de T4L dans les premières semaines de vie des grands prématurés est associé, non seulement à une mortalité néonatale plus élevée, mais également à un risque plus élevé de déficit cognitif. Toutefois, d'une part l'association d'un taux faible de T4L et d'un déficit cognitif ultérieur chez le grand prématuré est controversée, et d'autre part le traitement substitutif par L-thyroxine ne réduit pas la mortalité néonatale. Ainsi, l'intérêt de corriger cette hypothyroxinémie transitoire du grand prématuré reste à démontrer, même si certains résultats suggèrent un effet bénéfique à long terme d'un traitement substitutif par L-thyroxine dans les premières semaines de vie chez les enfants nés avant 27 semaines d'aménorrhée.

L'hyperthyroïdie congénitale du nouveau-né

La physiopathologie

L'hyperthyroïdie chez le nouveau-né est rare, son incidence est estimée à 1/50 000 naissances. L'étiologie prédominante est l'hyperthyroïdie néonatale transitoire par transmission d'auto-anticorps stimulant le récepteur de la TSH dans une maladie de Basedow maternelle. La prévalence de cette dernière chez la femme enceinte est inférieure à 0,5 % et moins de 1 % des nouveau-nés issus de ces femmes développeront une hyperthyroïdie néonatale. Des taux élevés d'anticorps anti-récepteurs de la TSH peuvent persister pendant plusieurs années après une thyroïdectomie ou une radiothérapie par l'iode réalisées chez une femme avec maladie de Basedow. Ces taux élevés exposent tout autant le futur nouveau-né au risque d'hyperthyroïdie après la naissance et cela en dépit de la « guérison » maternelle.

Les circonstances de découverte

Le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) maternels pendant la grossesse et au sang de cordon à la naissance permet d'anticiper une situation qui peut entraîner une thyréotoxicose néonatale potentiellement fatale.

À la naissance, certains **signes cliniques non spécifiques** témoignent d'une hyperthyroïdie pendant la vie fœtale, comme le retard de croissance intra-utérin et des fontanelles étroites. Un goitre, inévitablement présent dans les thyréotoxicoses néonatales n'est détecté que dans la moitié des cas environ. Bien que le plus souvent non compressif, il peut être volumineux et entraîner ainsi une compression trachéale. Les manifestations cliniques néonatales classiques de l'hyperthyroïdie sont **l'irritabilité, les trémulations et une stagnation pondérale, voire une perte de poids**. Le principal signe est la **tachycardie sinusale permanente**, elle peut conduire à une **insuffisance cardiaque néonatale** avec son cortège de symptômes. Cette insuffisance cardiaque constitue la principale cause de décès si le traitement de la thyréotoxicose n'est pas débuté suffisamment tôt. Les signes cliniques d'hyperthyroïdie apparaissent **plusieurs jours après la naissance avec l'élimination des antithyroïdiens de synthèse** (ATS). Ces derniers, administrés pendant la grossesse et notamment lors du dernier trimestre, franchissent la barrière placentaire et sont transmis au fœtus.

L'attitude pratique

Si l'hyperthyroïdie maternelle était connue pendant la grossesse, un dosage des TRAK au sang de cordon devra être réalisé. Des taux élevés de TRAK et une TSH effondrée sont prédictifs de la survenue d'une thyréotoxicose néonatale. Le dosage de T3L, et T4L au sang de cordon est également informatif en montrant des taux élevés de T4L et de T3L, ou des taux faibles, car l'imprégnation fœtale par les ATS peut avoir entraîné une hypothyroïdie fœtale. Un taux élevé de T4L > 35 pmol/l au sang de cordon nécessite d'emblée un traitement. Enfin, devant une euthyroïdie (T4L et T3L normales) sur le prélèvement réalisé au sang de cordon, il est nécessaire surveiller l'apparition de signes cliniques d'hyperthyroïdie et de suivre le taux des hormones thyroïdiennes du nouveau-né à risque car cette euthyroïdie peut n'être que transitoire. Un deuxième prélèvement sera effectué à J 7 ou plus tôt en fonction des symptômes d'hyperthyroïdie même si, le plus souvent, ces nouveau-nés resteront euthyroïdiens.

Devant une hyperthyroïdie biologique sans retentissement symptomatologique sur la fonction cardiaque, un traitement par les ATS est indiqué (carbimazole 0,5 à 1 mg/kg par jour en trois prises ou propylthio-uracile 5 à 10 mg/kg par jour en deux fois). Ce traitement nécessite de suivre la diminution du taux de T4L par un contrôle hebdomadaire afin de débuter un traitement substitutif par L-thyroxine au moment opportun. La demi-vie des TRAK est d'environ trois semaines et généralement après trois à quatre mois de traitement, les ATS peuvent être arrêtés. Devant une hyperthyroïdie avec tachycardie permanente, un transfert en soins intensifs pour surveillance est nécessaire et un traitement par bêta-bloquants (propanolol 2 mg/kg par jour en deux ou trois fois) devra également être instauré. Le lugol devra être adjoint aux ATS devant une situation clinique d'hyperthyroïdie patente avec tachycardie > 160/min associée éventuellement à des troubles du rythme, voire des signes d'insuffisance cardiaque qui contre-indiqueront alors l'administration de propanolol.

Exceptionnellement, une hyperthyroïdie congénitale peut être due à une mutation activatrice du récepteur de la TSH. Dans ce cas, l'absence d'auto-anticorps maternels permet d'évoquer le diagnostic.

Le goitre néonatal

Le goitre chez le nouveau-né fait suspecter une dysthyroïdie. Il peut être associé à une hyperthyroïdie (maladie de Basedow maternelle connue ou non) ou une hypothyroïdie

(trouble de l'hormonogenèse, intoxication par l'iode ou maladie de Basedow maternelle dont le traitement par ATS a induit une hypothyroïdie fœtale). L'existence d'un goitre chez un nouveau-né avec hypothyroïdie congénitale doit faire rechercher une surdité dans l'hypothèse d'un syndrome de Pendred.

La présence d'un goitre chez le nouveau-né peut être difficile à établir lors de l'examen clinique. La mise en évidence d'un goitre fœtal lors de l'échographie réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse chez une femme a la même valeur sémiologique que le goitre néonatal. La surveillance échographique de la grossesse des patientes avec maladie de Basedow permet le plus souvent de visualiser ce goitre et ainsi de modifier la posologie des ATS en fonction de la situation d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie fœtales. Une ponction de sang fœtal pour dosage des hormones thyroïdiennes peut être nécessaire afin d'adapter le traitement maternel.

Conclusion

Les situations cliniques qui doivent faire suspecter une dysthyroïdie et réaliser un bilan thyroïdien chez un nouveau-né sont les suivantes :

- goitre néonatal (ou goitre fœtal découvert lors de l'échographie du deuxième ou troisième trimestre) ;
- maladie de Basedow connue chez la mère et/ou prise d'ATS pendant le dernier trimestre de la grossesse ;
- suspicion clinique d'hypopituitarisme congénital (micropénis, hypoglycémies symptomatiques, anomalies de la ligne médiane…) et dans ce cas, le dosage des hormones thyroïdiennes ne sera pas isolé.

Pour en savoir plus

Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first two weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics 2002 ; 109 : 222–7.

Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. Pediatrics 2014 ; 133 : e955–963.

van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at < 30 week's gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. Pediatrics 2005 ; 116 : e613–618.

Polak M, Luton D. Fetal thyroïdology. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014 ; 28 : 161–73.

Chapitre 75

Maladies héréditaires du métabolisme à révélation néonatale

F. Labarthe, M. Tardieu

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) d'expression néonatale sont rares mais multiples. Elles comprennent des maladies par **intoxication** (catabolisme des acides aminés, du galactose et du fructose), par **carence énergétique** (métabolisme des glucides et des lipides, chaîne respiratoire) et par **anomalies du métabolisme des molécules complexes** (peroxysome, lysosome…). Leur expression clinique est relativement homogène en période néonatale et elles doivent être systématiquement évoquées devant toute détresse néonatale inexpliquée. L'urgence est de ne pas méconnaître une MHM traitable. Dans toute situation évocatrice, la réalisation de quelques examens biologiques simples permet de guider l'enquête étiologique et de débuter un traitement probabiliste dans l'attente de la confirmation du diagnostic.

Quand suspecter une maladie métabolique ?

Une MHM doit être évoquée devant toute détresse néonatale sans cause évidente. Il s'agit habituellement d'une **dégradation neurologique** avec trouble de conscience (somnolence, coma), anorexie et vomissements, déshydratation et parfois mouvements anormaux ou hypertonie des membres. Des convulsions peuvent être inaugurales. La **défaillance d'un ou plusieurs organes** (cœur, foie…) est également possible.

La notion d'un **intervalle libre** (nouveau-né à terme, sans souffrance périnatale, dont l'état se dégrade secondairement sans raison) oriente vers une MHM par intoxication. La notion de **consanguinité ou de décès néonatal dans la fratrie** doit être recherchée. Enfin, une **odeur anormale** des sécrétions peut témoigner de l'excrétion d'un composé toxique.

L'enquête étiologique

Devant toute situation évocatrice d'une MHM, la réalisation de quelques examens biologiques simples permet de guider l'enquête étiologique (tableau 75.1). En cas de risque vital imminent, il est raisonnable de stocker de multiples prélèvements (tableau 75.1). Les principales étiologies suspectées sont résumées dans le tableau 75.2.

La détresse neurologique avec trouble de conscience (coma)

Le trouble de conscience (léthargie, coma) s'installe après un intervalle libre de quelques jours à quelques semaines, souvent précédé d'une anorexie et de vomissements. Il s'accompagne d'une hypotonie avec accès d'hypertonie et mouvements anormaux des membres. À un stade avancé, il s'accompagne de troubles neurovégétatifs (apnées, bradycardies, hypothermie) et de convulsions. Un bilan biologique initial relativement pauvre fait évoquer une leucinose (tableau 75.2, type I), avec une odeur particulière des urines (sirop d'érable ou curry). La présence d'une acidocétose avec trou anionique augmenté fait suspecter une acidémie organique (méthylmalonique, propionique, isovalérique avec odeur de « pieds en sueur » des urines, (tableau 75.2, type IIa). Une déshydratation et une hyperammoniémie sont fréquentes. La chromatographie des acides aminés plasmatiques et des acides organiques urinaires confirment le diagnostic. Un défaut de cétolyse (SCOT) est également possible. Enfin, une hyperammoniémie majeure, souvent associée à une insuffisance hépatocellulaire et des convulsions, oriente vers un déficit du cycle de l'urée (type IVa). Les déficits de la β-oxydation des acides gras peuvent se révéler par un coma hyperammoniémique, mais il existe souvent des symptômes

Tableau 75.1 Examens complémentaires de première intention en cas de suspicion de maladie héréditaire du métabolisme.

Nature	Examens biologiques simples	Stockage d'échantillons
Sang	Gaz du sang, NFS, ionogramme (trou anionique ?), urée, créatinine, glycémie, bilan hépatique, ammoniémie[(1)], lactate[(1)]	Congeler (−20 °C) plasma (5 ml) et sang total (10 ml sur EDTA) Conserver un buvard (Guthrie) de sang total
Urines	pH, acétest, DNPH[(2)], ionogramme, glucose, protéines	Congeler (−20 °C) les premières urines, miction par miction
Divers	Ponction lombaire, échographie cardiaque, électrocardiogramme, échographie transfontanellaire, EEG	Biopsie de peau (fibroblastes) Congeler (−20 °C) 1 ml de LCR Congeler (−80 °C) biopsie de foie et de muscle si décès

(1) Pas de garrot, conserver dans la glace, dosage rapide,
(2) Dinitrophénylhydrazine, test de détection des acides α-cétoniques, très élevés dans la leucinose.

Tableau 75.2 Classification des détresses métaboliques en période néonatale.

Type	Clinique	Biologie	Diagnostic (déficit)
I	Détresse neurologique avec coma	Acidose ±, cétose ±, NH_3 N ou ↑ (±), lactate N	**1. Leucinose** (odeur des urines +++)
IIa	Détresse neurologique avec coma	Acidose ++, cétose ++, NH_3 ↑ (+/++), lactate N ou ↑ (±)	**Acidémie organique, cétolyse**
IIb	Détresse neurologique, coma et défaillance multi-viscérale	Acidose ++/±, cétose 0, NH_3 ↑ (±/++), lactate ↑ (±/++), glycémie ↓ (+/++)	**β-oxydation, cétogenèse**
III	Détresse neurologique avec défaillance multi-viscérale et polypnée d'acidose	Acidose +++/+, cétose ++/0, NH_3 N ou ↑ (±), lactate ↑ (+++/+)	Acidose lactique congénitale : PC, **PDH**, Krebs, chaîne respiratoire, **déficit multiple en carboxylases**
IVa	Détresse neurologique avec coma et convulsions	Acidose 0, cétose ±, NH_3 ↑ (+/+++), lactate N ou ↑ (+)	**Cycle de l'urée, β-oxydation, acidémie organique**
IVb	Détresse neurologique avec convulsions	Acidose 0, cétose 0, NH_3 N, lactate N ou ↑ (+)	NKH, SO, CDG, **convulsion vitaminosensible**, chaîne respi, péroxysome, chol., **neurotransmetteurs**
Va	Hépatomégalie avec hypoglycémie	Acidose ++/0, cétose ±, NH_3 N ou ↑ (±), lactate ↑ (+/++)	**Néoglucogenèse, glycogénose, β-oxydation**
Vb	Hépatomégalie avec insuffisance hépatocellulaire	Acidose ±, cétose ±, NH_3 N ou ↑ (+), lactate N ou ↑ (+/++), glycémie N ou ↓ (++)	**Galactosémie, fructosémie, tyrosinémie I**, chaîne respi, TALDO, hémochromatose
Vc	Hépatomégalie avec cholestase, ± diarrhée, ± retard de croissance	Acidose 0, cétose 0, NH_3 N, lactate N	α1-AT, **acides biliaires**, péroxysome, CDG, chol.
Vd	Hépatosplénomégalie avec signes de surcharge	Acidose 0, cétose 0, NH_3 N, lactate N	Maladies lysosomales

Les maladies traitables sont **en gras**. α1-AT : alpha 1 anti-trypsine ; CDG : anomalie de la glycosylation ; Chol : métabolisme du cholestérol ; NH_3 : ammoniémie ; NKH : hyperglycinémie sans cétose ; PC : pyruvate carboxylase ; PDH : pyruvate déshydrogénase ; SO : sulfite oxydase ; TALDO : transaldolase. N, ↑ ou ↓ : normal, augmenté ou diminué ; 0 : absent ; ±/+++ : présent (selon intensité).

D'après Saudubray J.M. Clinical approach to inborn errors of metabolism in paediatrics. In : Inborn metabolic diseases : Diagnosis and treatment (5th ed.), edited by Saudubray J.M., van den Berghe G. and Walter J.H. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag ; 2012 : 4–54.

associés, notamment une cardiomyopathie, une hypoglycémie hypocétosique et une hyperlactacidémie, parfois présents dès la naissance (type IIb ou IVa).

La détresse neurologique avec acidose lactique

La polypnée est souvent au premier plan, en rapport avec une acidose lactique majeure (type III). Elle est associée à un trouble de conscience, une hypotonie et une défaillance multi-viscérale, parfois présents dès la naissance. En l'absence de traitement, la situation se dégrade rapidement, avec majoration de l'hyperlactacidémie et évolution fatale. L'hypothèse la plus probable est celle d'une anomalie du métabolisme du pyruvate (pyruvate carboxylase ou pyruvate déshydrogénase) ou d'un déficit de la chaîne respiratoire. Un déficit multiple en carboxylase, par déficit en biotine, est également possible et traitable.

La détresse neurologique avec convulsions

Des convulsions sans anomalie biologique évidente peuvent être le tableau inaugural (type IVb). La situation se détériore rapidement avec évolution vers un état de mal convulsif avec parfois aspect de « burst suppression » sur l'électroencéphalogramme. Dans ces conditions, il est important de tester un traitement par pyridoxine ou acide folinique (tableau 75.3). En l'absence de réponse, les autres étiologies sont multiples (tableau 75.2).

La défaillance hépatique et/ou hypoglycémie

Une hypoglycémie sans cétose isolée et persistante malgré des apports conséquents de glucose (> 10–15 mg/kg par minute) fait suspecter un hyperinsulinisme congénital. Un test diagnostique et thérapeutique au glucagon peut alors être envisagé. La présence d'une hépatomégalie avec hypoglycémie et hyperlactacidémie (type Va) oriente vers une anomalie de la néoglucogenèse ou une glycogénose de type I, bien que cette dernière se révèle rarement en période néonatale. Un déficit de la β-oxydation des acides gras est possible, à confirmer par un profil des acylcarnitines sanguins et une chromatographie des acides organiques urinaires, mais s'accompagne souvent d'une hyperammoniémie et d'une défaillance multi-viscérale. La présence d'une insuffisance hépatocellulaire avec vomissements, ictère et taux de prothrombine effondré fait évoquer en priorité une galactosémie congénitale (ou une fructosémie si le régime en contient). La présence d'une cataracte renforce le diagnostic. La tyrosinémie de type I se révèle souvent après la troisième semaine de vie. D'autres étiologies sont possibles (tableau 75.2, type Vb). Il faut noter qu'une élévation massive de la ferritine est fréquente et n'est pas spécifique des hémochromatoses néonatales.

Tableau 75.3 Principaux médicaments épurateurs et cofacteurs utilisables en urgence chez un nouveau-né suspect de maladie héréditaire du métabolisme.

Molécule (nom commercial®)	Posologie (voie d'administration)	Indications
Acide folinique, (Lederfoline®)	10–40 mg/j (IV)	Convulsions
Benzoate de Na	250–500 mg/kg par jour (IV, PO)	Hyperammoniémie primitive
Biotine, vit H (Biotine®)	10–20 mg/j (IV, IM, PO)	Ac. propionique, déf. multiple en carboxylase, déf. PC
Carbamoyl-glutamate (Carbaglu®)	100–300 mg/kg par jour (PO)	Def. N-acétylglutamate synthétase
Cobalamine, B12 (Dodecavit®)	1–2 mg/j (IM, IV)	Ac. méthylmalonique
L-carnitine (Levocarnil®)	10–100 mg/kg par jour (PO) 100–400 mg/kg par jour (IV)	Ac. organique, déf. β-oxydation des acides gras, hyperlactatémie
L-glycine	250 mg/kg par jour (PO)	Ac. isovalérique
Phenylacétate de Na + Benzoate de Na (Ammonul®)	250 mg/kg par jour (IV)	Hyperammoniémie primitive sévère
Phenylbutyrate de Na (Ammonaps®)	250–600 mg/kg par jour (PO)	Hyperammoniémie primitive
Pyridoxine, B6 (Bécilan®)	50–100 mg par jour (IV, IM)	Convulsions
Riboflavine, B2 (Béflavine®)	20–40 mg par jour (PO)	Ac. glutarique, déf. β-oxydation des acides gras
Thiamine, B1 (Bénerva®)	10–50 mg par jour (IM, PO)	Leucinose, hyperlactatémie (PDH)

Attention, la posologie des vitamines est en mg/jour, indépendamment du poids. IV : intraveineux, IM : intramusculaire, PO : per os, Ac : acidémie. Def : déficit, PC : pyruvate carboxylase, PDH : pyruvate déshydrogénase

La défaillance cardiaque

Une cardiomyopathie, notamment hypertrophique, doit faire évoquer un déficit de la β-oxydation des acides gras, notamment s'il existe d'autres signes de défaillance multi-viscérale, une hyperammoniémie ou une hypoglycémie hypocétosique, mais un déficit de la chaîne respiratoire reste possible. La défaillance cardiaque peut se compliquer de troubles du rythme. Le diagnostic de maladie de Pompe doit également être suspecté, surtout s'il existe une hypotonie et une macroglossie, et un aspect particulier de l'électrocardiogramme associant un espace PR court et des complexes QRS hypervoltés.

Le traitement d'urgence

Dans l'attente de la confirmation du diagnostic, un traitement probabiliste doit être débuté adapté à la situation clinico-biologique et en considérant en priorité les maladies traitables.

La détresse neurologique avec intervalle libre

Cette situation évoque une intoxication endogène par déficit du catabolisme des acides aminés ramifiés. Le but du traitement est de limiter la production des métabolites toxiques et de favoriser leur élimination.

Le traitement symptomatique

Les premières mesures thérapeutiques consistent à **assurer une ventilation et une hémodynamique satisfaisantes**, et font souvent appel à une ventilation assistée, un remplissage vasculaire et des drogues vasoactives. Une déshydratation hyperosmolaire est fréquente et souvent majeure dans les cas d'acidémies organiques avec acidocétose. Sa correction doit être progressive et faite avec des solutés suffisamment osmolaires afin de prévenir le risque d'œdème cérébral. Il faut programmer une réhydratation sur 24 à 48 heures, avec des volumes hydriques ≤ 3 L/m^2 par jour, et en utilisant des solutés contenant 70-85 mEq/L de Na et 25–40 mEq/L de K (ex. : 150 ml/kg par jour, G10 % avec 5 g/L de NaCl, 3 g/L de KCl, 2 g/L de GluCa). Cette phase peut être raccourcie en fonction de l'état d'hydratation initial. Dans la plupart des cas, la correction de la déshydratation et la prise en charge de la MHM permettent de corriger l'acidose, l'utilisation du bicarbonate de sodium étant réservée aux cas d'acidose métabolique sévère (pH < 7,00) ne s'améliorant pas malgré une réanimation initiale bien conduite.

Le traitement nutritionnel

Son but est de limiter l'apport exogène de précurseurs toxiques (acides aminés), freiner le catabolisme protéique (précurseurs toxiques endogènes) et relancer l'anabolisme protéique (épuration endogène des précurseurs toxiques). Il est indispensable mais ne peut être efficace qu'**après correction de la déshydratation et stabilisation de l'hémodynamique**. Le **régime initial doit être hypercalorique, glucidolipidique et sans protéines**. Une insulinothérapie continue peut être nécessaire en fonction de la tolérance glucidique et a l'avantage de favoriser l'anabolisme. Une nutrition entérale à débit continu est la solution la plus simple. Elle doit couvrir les besoins hydriques (120–140 ml/kg par jour), caloriques (100–120 kcal/kg par jour) avec un rapport glucides/lipides équilibré (70–75 % des calories sous forme de glucides), et en vitamines, minéraux et oligo-éléments. Des préparations complètes aprotéiques (ex. : Energivit®, PFD1®) peuvent servir de base. On préférera une nutrition parentérale sur cathéter central en cas de souffrance digestive. Les protéines sont progressivement réintroduites quand la situation est maîtrisée (environ 48 heures plus tard) et sous surveillance métabolique stricte. Un apport de l'ordre de 0,8 à 1 g/kg par jour de protéines doit permettre de couvrir les besoins minimum en acides aminés essentiels.

Les traitements adjuvants

Certains cofacteurs ou épurateurs sont utiles pour assurer l'élimination des métabolites toxiques (tableau 75.3). Dans le cas d'une acidocétose par intoxication, une supplémentation en L-carnitine, biotine, vitamine B1 et B12 peut être proposée selon l'orientation diagnostique. En cas d'hyperammoniémie majeure, l'utilisation d'épurateurs de l'ammoniaque est indispensable. Dans les formes les plus sévères ne répondant pas aux traitements précédents bien conduits, ou si l'ammoniémie est supérieure à 500 > μmol/L, une hémodialyse (ou hémofiltration) est le moyen le plus rapide et efficace pour éliminer les métabolites toxiques accumulés.

La détérioration neurologique avec convulsions

Il s'agit d'enfants qui présentent un coma métabolique avec des crises convulsives répétées et bilan biologique initial normal. Il faut **tester l'hypothèse de convulsions pyridoxino- ou folates-sensibles** (tableau 75.3). En l'absence d'efficacité, il faut envisager un trouble du métabolisme des

acides aminés (ex. : hyperglycinémie sans cétose), une maladie peroxysomale ou lysosomale, et réaliser un traitement symptomatique.

La défaillance multi-viscérale

Une hypoglycémie sans cétose associée à une défaillance cardiaque (cardiomyopathie, troubles du rythme), hépatique (hyperammoniéme) et/ou musculaire (rhabdomyolyse) fait évoquer un déficit de la β-oxydation des acides gras. Il faut alors réaliser en urgence un apport majeur de glucose de l'ordre du double des apports de base (15–20 mg/kg par minute) en utilisant le plus souvent des solutions concentrées de glucose sur un cathéter central. L'adjonction d'une perfusion continue d'insuline peut être nécessaire au maintien d'une glycémie normale et a pour effet d'inhiber la lipolyse. L'administration de L-carnitine à petite dose (10–20 mg/kg par jour) permet de compenser la carence et participe à l'élimination urinaire des métabolites toxiques. Les mesures de réanimation habituelles doivent être menées en parallèle. Une fois la situation stabilisée, les apports de glucose peuvent être progressivement ramenés aux apports de base et passés en nutrition entérale continue. Les protéines sont progressivement réintroduites en fonction de la tolérance hépatique (ammoniémie). L'exclusion des lipides est maintenue jusqu'à la confirmation du diagnostic.

En cas d'acidose lactique majeure et s'aggravant lorsque l'on augmente les apports de glucose, l'hypothèse d'une acidose lactique congénitale s'impose. Il faut diminuer les apports glucidiques et discuter la réintroduction d'une alimentation normale. Certaines formes peuvent toutefois être sensibles à la vitamine B1 ou à la biotine (tableau 75.3).

L'insuffisance hépatocellulaire

La prise en charge initiale est symptomatique : assurer une ventilation et une hémodynamique correctes, corriger l'hypoglycémie, perfuser du plasma frais congelé s'il existe des signes hémorragiques. La nutrition initiale doit être dépourvue de galactose, de fructose et de protéines. Après 24 à 48 heures, s'il existe une amélioration progressive, les diagnostics de galactosémie ou de fructosémie (si le régime en contenait) sont probables. Il faut alors réintroduire progressivement les protéines, tout en maintenant un régime d'exclusion du galactose et du fructose jusqu'à confirmation du diagnostic. Si les perturbations du bilan hépatique persistent, le diagnostic de tyrosinémie de type I devient possible. Il faut poursuivre un régime limité en protéines (environ 1 g/kg par jour) et débuter un traitement épurateur par NTBC si le diagnostic se confirme. Mais d'autres diagnostics sont possibles, notamment un déficit de la chaîne respiratoire. Il faut alors discuter d'une normalisation progressive du régime tout en maintenant un traitement symptomatique.

L'hypoglycémie

L'urgence est la correction de l'hypoglycémie qui compte des risques de séquelles neurologiques. Il faut fournir un apport de glucose intraveineux continu correspondant aux besoins de base du nouveau-né (8–10 mg/kg par minute). Si l'état de l'enfant s'améliore rapidement et la glycémie se maintient, il faut réintroduire progressivement une nutrition entérale continue (avec des apports normaux pour l'âge), puis fractionner les apports tout en vérifiant la stabilité de la glycémie et l'absence d'hyperlactatémie. Si l'hypoglycémie récidive malgré des apports croissants de glucose, mais répond bien au glucagon, le diagnostic d'hyperinsulinisme devient probable. Il faut augmenter les apports de glucose intraveineux jusqu'à stabilisation de la glycémie. Si les hypoglycémies persistent malgré des apports majeurs de glucose (15–20 mg/kg par minute), le recours au glucagon intraveineux ou sous-cutané continu (1–2 mg/j) devient indispensable. Dans un deuxième temps, les besoins en lipides et protides peuvent être couverts par l'adjonction d'une nutrition entérale continue.

Pour en savoir plus

Labarthe F, Tardieu M, de Parscau L, et al. Signes néonatals des maladies héréditaires du métabolisme. Arch Pediatr 2012 ; 19 : 953–8.

Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in paediatrics. In : Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn metabolic diseases : Diagnosis and treatment. 5th ed Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag ; 2012. p. 4–54.

Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. Semin Neonatol 2002 ; 7 : 17–26.

Chapitre 76

Acidose métabolique

S. Hays

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Définition

L'acidose est définie par un pH sanguin inférieur à 7,38. Son origine est métabolique lorsque les bicarbonates sont inférieurs à 18 mmol/L.

La clinique

La séméiologie liée à l'acidose métabolique est peu spécifique. *A contrario*, il faut savoir la rechercher devant une polypnée sans pathologie pulmonaire connue ou attendue, devant des troubles de la vigilance, du tonus semblant isolés. Un iléus, en particulier chez le prématuré, doit aussi la faire évoquer.

Le diagnostic étiologique

La figure 76.1 propose une orientation parmi les causes d'acidose métabolique.

Lorsqu'une maladie héréditaire du métabolisme est suspectée, il faut réaliser des examens (tableau 76.1) qui permettront de confirmer (ou exclure) le diagnostic éventuellement après le décès du patient. L'acidocétose diabétique est exceptionnelle chez le nouveau-né.

Le traitement

Le premier traitement de l'acidose métabolique est celui de sa cause.

La ventilation assistée est d'indication large, surtout lorsqu'il y a troubles de conscience ou retentissement hémodynamique.

L'acidose par anaérobiose

Le traitement repose sur la restauration d'une oxygénation tissulaire adéquate et dépend donc des fonctions à suppléer.

L'acidose liée à une erreur innée du métabolisme (voir chapitre 75, Maladies héréditaires du métabolisme à révélation néonatale)

Le traitement initialement probabiliste, guidé par l'existence ou non d'une hyperammoniémie, d'une hypoglycémie et/ou d'une cétose, privilégiera les affections non létales (acidurics organiques, déficits de la bêta-oxydation, cycle de l'urée, aminoacidopathie…). Il faut assurer une **réhydratation rapidement hypercalorique dont seront exclus les protéines** (et les lipides tant qu'un déficit de la bêta-oxydation n'est pas éliminé). Des traitements épurateurs endogènes (benzoate de sodium), une supplémentation en carnitine, un cocktail vitaminique (biotine ++), doivent être discutés avec le centre de référence le plus proche vers lequel le patient sera rapidement acheminé.

La place du bicarbonate de sodium

L'alcalinisation intraveineuse n'est pas indiquée tant que le pH demeure supérieur à 7,20 ou 7,10 pour les maladies héréditaires du métabolisme. Au cours des anoxo-ischémies son bénéfice est incertain. La perfusion de bicarbonates de sodium à 14 ‰ ou 42 ‰ (nécessité d'une voie centrale) sur 30 à 60 minutes apportera une quantité de bicarbonates maximale calculée selon la formule (bicarbonate souhaité – bicarbonate mesuré) × poids/3.

Lors des acidoses tubulaires constitutives, une supplémentation orale par bicarbonates de sodium à 14 ‰ pourra être indiquée selon le pH mais surtout selon l'impact sur la croissance. Concernant l'acidose tubulaire des premiers jours chez les grands prématurés, l'adjonction contrôlée de citrate ou d'acétate dans les solutions de nutrition parentérale permet d'en limiter l'importance.

Remerciements au Dr Christine Vianey Saban du Laboratoire des maladies héréditaires du métabolisme (Centre biologie et pathologie Est, Groupement hospitalier Est, Hospices civils de Lyon) pour partager régulièrement son savoir sur les stratégies diagnostic.

Pour en savoir plus

Labarthe F, Tardieu M, de Parscau L, Lamireau D. Signes néonatals des maladies héréditaires du métabolisme. Arch Pediat 2012 ; 19 : 953–8.

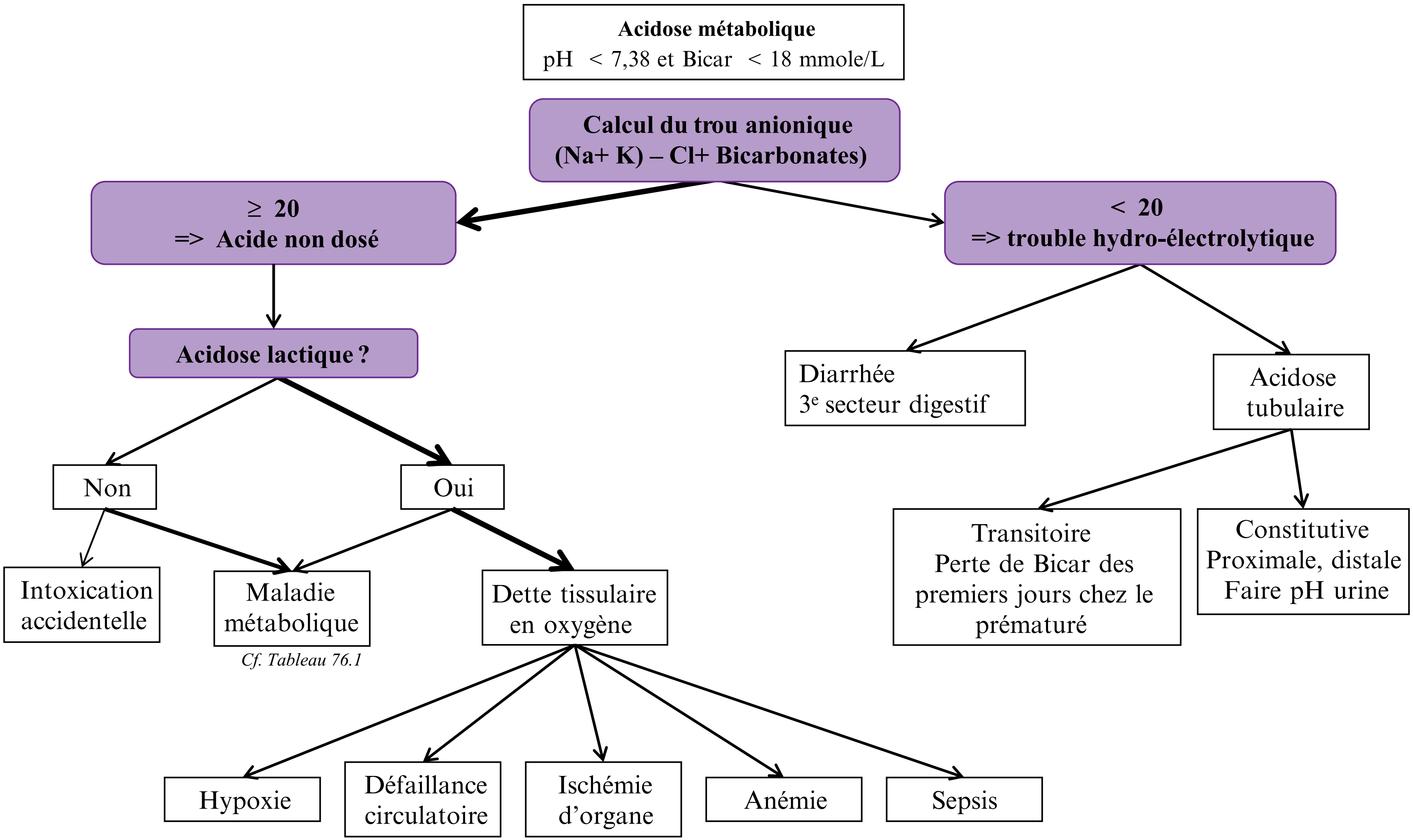


Figure 76.1

Démarche diagnostique en cas d'acidose métabolique.

Tableau 76.1 Examens biologiques pour le diagnostic d'une maladie héréditaire du métabolisme.

*** Examens prioritaires dans le cadre d'une acidose.**

Sang			
3 ml sur Héparine À centrifuger et congeler le plasma	3 ml sur EDTA À conserver à + 4 °C	1 tube déprotéinisé (acide perchlorique) à acheminer dans la glace, puis congeler le surnageant après centrifugation	Buvard
Chrom. acides aminés* **Profil Acyl carnitines*** Chrom. acides gras à très longue chaîne Acides pipécholique, phytaniques et pristanique	ADN	Lactate/pyruvate*	ADN Profil Acyl carnitines
Urines			
Quelques ml			
Chromatographie des acides organiques* Chromatographie des acides aminés SAICAR, AICAR si convulsions réfractaires			
LCR			
20 gouttes, à congeler immédiatement En plus de la cytologie et de la chimie, bactériologie et virologie selon le contexte			
Lactate/ Pyruvate* Chromatographie des acides aminés			
Biopsie de peau			
Un fragment à conserver à température ambiante dans du NaCl 9 ‰ stérile			
Activités enzymatiques ADN			

Chapitre 77

Hypoglycémie

D. Mitanchez

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le maintien d'une glycémie normale chez le nouveau-né met en jeu des mécanismes complexes et intriqués dont la mise en place débute dès la vie fœtale. La perturbation d'un de ces mécanismes expose au risque d'hypoglycémie. Mais d'autres situations cliniques peuvent se compliquer d'hyperglycémie.

Les mécanismes de la régulation glucidique néonatale

Un des événements majeurs au moment de l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine est la modification brutale du métabolisme glucidique. In utero, le flux continu de glucose à travers le placenta permet d'assurer le métabolisme énergétique fœtal. Au cours du troisième trimestre de la grossesse, le fœtus se prépare à assurer de façon autonome une partie de son métabolisme énergétique au cours des premières heures de vie. Ainsi, du glycogène est stocké au niveau hépatique et des graisses sont accumulées dans le tissu adipeux. La période périnatale s'accompagne d'une importante augmentation des catécholamines et du glucagon plasmatiques, et d'une diminution de l'insuline. Cet environnement hormonal permet l'induction de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse hépatique. La glycogénolyse activée dès la naissance assure la production hépatique de glucose au cours des 12 premières heures de vie. La néoglucogénèse induite secondairement permet de maintenir cette production quelques heures après la naissance en relais de la glycogénolyse. La néoglucogénèse est la production de glucose à partir de substrats non glucidiques comme le lactate ou certains acides aminés. La lipolyse associée aux deux réactions précédentes fournit des cofacteurs activateurs de la néoglucogénèse et des corps cétoniques. Ces derniers constituent des substrats alternatifs pour le métabolisme énergétique cérébral.

La prévision des risques

Les causes prévisibles d'hypoglycémie en période néonatale peuvent être classées en trois catégories.

L'insuffisance des réserves énergétiques

C'est la situation des nouveau-nés prématurés et des nouveau-nés avec une restriction de la croissance fœtale. Dans le premier cas, la naissance prématurée a eu lieu avant la constitution des réserves énergétiques. Dans le second cas, l'altération du métabolisme fœtal a perturbé la constitution de ces réserves pour différentes raisons (origine vasculaire, infectieuse...).

L'augmentation de la demande énergétique

L'hypoxie, l'hypothermie, l'infection et la détresse respiratoire sont des situations cliniques qui favorisent l'hypoglycémie par augmentation de la consommation en glucose. Elles sont souvent associées à la prématurité et à l'hypotrophie. La polyglobulie, fréquente en cas de restriction de la croissance fœtale, est aussi une cause d'hypoglycémie car les globules rouges ont une consommation en glucose élevée.

L'hyperinsulinisme secondaire

L'hyperinsulinisme se rencontre chez les **nouveau-nés de mère diabétique**. L'hyperinsulinisme persiste chez le nouveau-né et aggrave la baisse physiologique de la glycémie en période postnatale. Il est associé à une diminution de la production hépatique de glucose, des acides gras libres plasmatiques et de la concentration plasmatique en glucagon.

L'hypoglycémie, observée dans environ 50 % des cas de syndrome de **Wiedemann-Beckwith**, est secondaire à un hyperinsulinisme transitoire par hyperplasie des îlots pancréatiques.

Certaines situations plus rares sont imprévisibles. L'hypoglycémie sera alors découverte à l'occasion de manifestations cliniques qui sont non spécifiques et non corrélées à la gravité de l'hypoglycémie. Des signes modérés peuvent être observés : trémulations, léthargie, irritabilité, hypothermie, mauvaise prise des biberons, ou bien des signes plus graves comme apnées, bradycardies, détresse respiratoire, convulsions, coma. Lorsqu'ils sont observés, ils doivent toujours conduire à la réalisation d'un dosage de la glycémie. On évoquera aussi une cause rare en cas d'hypoglycémie anormalement persistante chez un enfant avec une des situations évoquées ci-dessus.

Parmi les causes rares, on peut citer **certaines maladies héréditaires du métabolisme**, la glycogénose de type I (déficit en glucose-6-phosphatase), les anomalies d'oxydation des acides gras et les déficits de la chaîne respiratoire. Les **hyperinsulinismes par dysfonctionnement des cellules β pancréatiques** sont secondaires à des lésions pancréatiques focales (adénome hyperplasique), ou à des lésions diffuses (hyperplasie des cellules β). Ils sont à l'origine d'hypoglycémies réfractaires difficiles à contrôler. Les **déficits hormonaux** sont aussi des causes rares d'hypoglycémie néonatale. On peut citer le déficit en GH

et/ou en IGF1, les déficits de l'axe corticotrope et le déficit en glucagon.

La prévention de l'hypoglycémie néonatale

Le premier type de mesure consiste à éviter l'augmentation de la demande énergétique : maintien de l'homéostasie thermique, maintien d'une oxygénation correcte, traitement de l'infection.

Le deuxième type de mesure consiste à assurer un apport énergétique suffisant :

- débuter l'alimentation entérale dès la salle de naissance ;
- si l'alimentation entérale est impossible, débuter une perfusion de sérum glucosé à 10 % afin d'assurer un apport glucidique précoce, avec 5 à 6 mg/kg par minute (7 à 8,5 g/kg par jour) de glucose chez le nouveau-né prématuré et 3 à 5 mg/kg par minute (4,5 à 7 g/kg par jour) chez le nouveau-né à terme.

Ces mesures seront associées à la surveillance de la glycémie capillaire à la bandelette toutes les trois heures au cours des 24–48 premières heures de vie.

La prise en charge de l'hypoglycémie néonatale

Il est actuellement admis qu'une **glycémie < 0,36 g/L (2 mmol/L) est inacceptable** et entraîne un risque d'anomalies neurologiques. **En cas de signes cliniques, une valeur ≤ 0,45 g/L (2,5 mmol/L) est considérée comme anormale**. On distingue l'hypoglycémie sévère inférieure à 0,25 g/L (1,5 mmol/L) et l'hypoglycémie modérée entre 0,25 et 0,45 g/L (1,5 à 2,5 mmol/L).

En pratique :

- Une **hypoglycémie sévère ou symptomatique** requiert :
  - l'injection de 2 ml/kg de glucosé à 10 % en IV de cinq minutes ;
  - ou
  - dans l'attente de mise en place d'une perfusion qui doit être systématique, l'administration intra-gastrique de 3 ml/kg de glucosé à 10 %.
  - Il faut **proscrire l'utilisation de glucosé à 30 % qui expose à l'hyperinsulinisme réactionnel**.
- Si le nouveau-né était déjà perfusé, on poursuivra avec des apports parentéraux en glucose augmentés de 2 g/kg par jour. Ce traitement sera répété tant que la glycémie ne dépasse pas 0,45 g/l. La mise en place d'un cathéter central s'impose lorsque la concentration des solutés administrés dépasse 10 % de glucose. L'administration parentérale de glucose sera associée à l'apport d'acides aminés et dès que possible à l'apport de triglycérides sous forme de solution lipidique.
- **Une hypoglycémie modérée chez un nouveau-né en nutrition entérale exclusive**, requiert une augmentation des apports en glucose de 1 g/kg par jour. Deux mesures peuvent être envisagée :
  - **l'enrichissement du lait** administré avec de la dextrine maltose augmentée progressivement de 2 à 4 % en association avec du Liquigen® et/ou l'alimentation entérale continue ;
  - si l'application de ces mesures **ne suffit pas** à augmenter la glycémie au-dessus de 0,45 g/l, **une alimentation parentérale s'impose**. L'apport de glucose doit être augmenté mais prudemment pour ne pas générer d'hyperinsulinisme secondaire entretenant l'hypoglycémie.
- **Lorsque les apports nécessaires à la correction de la glycémie dépassent 18 à 20 g/kg par jour, il faut rechercher une cause rare d'hypoglycémie** qui nécessite une prise en charge spécifique.

Ce bilan est orienté par la situation clinique de l'enfant : en cas de macrosomie, on recherchera un hyperinsulinisme primitif (dosage insuline, peptide C) ; en cas de restriction de croissance on recherchera un déficit hormonal (dosage GH, ACTH, cortisol, hormones thyroïdiennes). En cas de cardiomégalie et/ou troubles du rythme, on recherchera une anomalie de la β-oxydation (dosage des acyl-carnitines). En cas d'atteinte multi-viscérale, on évoquera une cytopathie mitochondriale (dosage du lactate, pyruvate, chromatographies des acides aminés et des acides organiques).

Le **glucagon** stimule la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatique Il peut être utilisé dans tous les cas en l'absence d'orientation diagnostique. On administre alors 0,25 mg de Glucagen® par voie IV ou IM, au maximum trois fois à dix minutes d'intervalle. On peut aussi, dans les cas difficiles à contrôler, l'utiliser par voie intraveineuse continue à raison de 1 mg/24 h.

L'administration de **corticoïdes** peut être indiquée après prélèvement du bilan hormonal : hydrocortisone 5 mg/kg par 12 heures *per os* ou IV, ou Prednisone 2 mg/kg par jour *per os*. Des traitements médicamenteux visant à inhiber la sécrétion d'insuline sont utilisés en cas de suspicion d'hyperinsulinisme. Le **diazoxide** (Proglicem®) a l'avantage d'être utilisé par voie orale, à la dose de 5–20 mg/kg par jour en deux ou trois prises. L'**octréotide** est un analogue de la somatostatine et est utilisé dans un deuxième temps par voie sous cutanée à raison de 10 à 50 μg/kg par jour en trois injections.

Pour en savoir plus

De Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia : aetiologies. Semin Neonat 2004 ; 9 : 49–58.

Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. Horm Res 2007 ; 68 : 265–71.

Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. Semin Fetal Neonatal Med 2005 ; 10 : 351–61.

Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia" : mechanism and implications for management. J Pediatr 2015 ; 166 : 1520–5.

Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. J Pediatr 2015 ; [Epub ahead of print].

Williams AF. Neonatal hypoglycaemia : clinical and legal aspects. Semin Fetal Neonatal Med 2005 ; 10 : 363–8.

Chapitre 78

Hyperglycémie

S. Hays, D. Mitanchez

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Plusieurs situations en période néonatale sont associées au risque d'hyperglycémie, comme les situations de stress, l'infection, l'utilisation de corticoïdes et l'administration de glucose en excès. Dans ces cas, le traitement de la cause suffit habituellement à résoudre cette situation.

Les deux autres cas où il existe une hyperglycémie néonatale sont l'hyperglycémie idiopathique du prématuré et le diabète néonatal.

L'hyperglycémie du prématuré

Un apport continu de glucose par voie intraveineuse est toujours nécessaire chez le nouveau-né prématuré. Cependant, dans ces conditions, on observe fréquemment des hyperglycémies au cours de la première semaine de vie chez les nouveau-nés de moins de moins de 30 SA.

Définition, risques, circonstances favorisantes, physiopathologie

L'hyperglycémie est définie par une concentration sanguine en glucose > 7 mmol/L, ou une concentration plasmatique > 8,25 mmol/L. Le risque de diurèse osmotique est très faible tant que la glycémie est inférieure à 12 mmol/L.

En pratique, on caractérisera l'hyperglycémie par une glycémie supérieure à 8,5 mmol/L (150 mg/dL).

Depuis longtemps la déshydratation par polyurie osmotique induite justifiait le traitement de l'hyperglycémie. Plus récemment, un lien indépendant entre hyperglycémie et morbi-mortalité chez le grand prématuré (en particulier neurosensorielle) a été établi. En conséquence l'objectif est une glycémie inférieure à 8,5 mmol/L.

Ce seuil est très fréquemment franchi chez les prématurés, en particulier pendant la période d'alimentation parentérale, et ce d'autant plus que l'âge gestationnel est faible et l'âge postnatal bas; qu'il existe une hypotrophie; que les apports caloriques adaptés sont élevés (90 à 120 kCal/kg par jour) et reposent en partie sur des apports glucidiques élevés (15 à 18 g/kg par jour); qu'il existe une situation pathologique ou un traitement favorisant (sepsis, corticoïdes, catécholamines).

L'hyperglycémie du prématuré résulte d'une insulinopénie relative par défaut de maturation post-traductionnelle et d'une insulino-résistance hépatique conduisant à la persistance d'une production endogène de glucose.

La conduite à tenir

Il convient d'éliminer trois situations particulières

- une infection (« insulino-résistance » périphérique) qui nécessite une antibiothérapie adaptée au contexte;
- une lésion cérébrale (diminution de la consommation de glucose) essentiellement de type hémorragique, surtout lors des premiers jours de vie;
- Un exceptionnel diabète néonatal (transitoire parfois définitif, voir ci-dessous).

Normaliser la glycémie

La **réduction des apports et l'insulinothérapie intraveineuse** continue sont deux stratégies efficaces, souvent opposées alors qu'elles devraient être associées. Isolées ou associées, **elles nécessitent de pouvoir maintenir des apports hydriques constants** quelles que soient les modifications d'apports caloriques ou de posologie de l'insuline.

La réduction des apports est la plus simple à mettre en œuvre mais des apports minimaux de 8 g/kg par jour de glucose sont nécessaires pour ne pas se situer en dessous du turnover basal de glucose (4 à 6 mg/kg par minute chez le prématuré). Par ailleurs cette stratégie limite la croissance par comparaison à l'utilisation d'insuline.

L'insulinothérapie intraveineuse continue permet de maintenir l'objectif souhaité d'apports caloriques, et d'obtenir une meilleure croissance pondérale. L'insulinothérapie continue avec un objectif glycémique qui peut être variable suivant les choix des équipes – entre 6 et 7 mmol/L pour certains ou entre 5,5 et 8,5 mmol/L pour d'autres – est efficace avec un risque limité d'hypoglycémie sous couvert de précautions regroupées dans un protocole écrit précisant :

- l'objectif de glycémie;
- les seuils opérationnels pour débuter l'insulinothérapie et les adaptations (un exemple en est proposé figure 78.1);
- la fréquence de la surveillance de la glycémie (figure 78.1);
- l'interdiction de toute injection discontinue (solutés ou médicaments) sur la voie de perfusion;
- la standardisation des dilutions utilisées (tableau 78.1) où un exemple est donné d'une dilution permettant qu'un débit de 0,2 ml/h délivre 0,04 UI/kg par heure; d'autres proposent que 0,1 ml/h délivre 0,05 UI/kg par heure);
- priming ou rinçage de la tubulure pour saturer la ligne de perfusion et s'affranchir des phénomènes d'adsorption (avec au moins 5 à 10 ml d'une solution d'insuline concentrée (1 à 5 U/ml) avant de débuter la perfusion continue) et absence de filtre sur la ligne de perfusion de l'insuline.

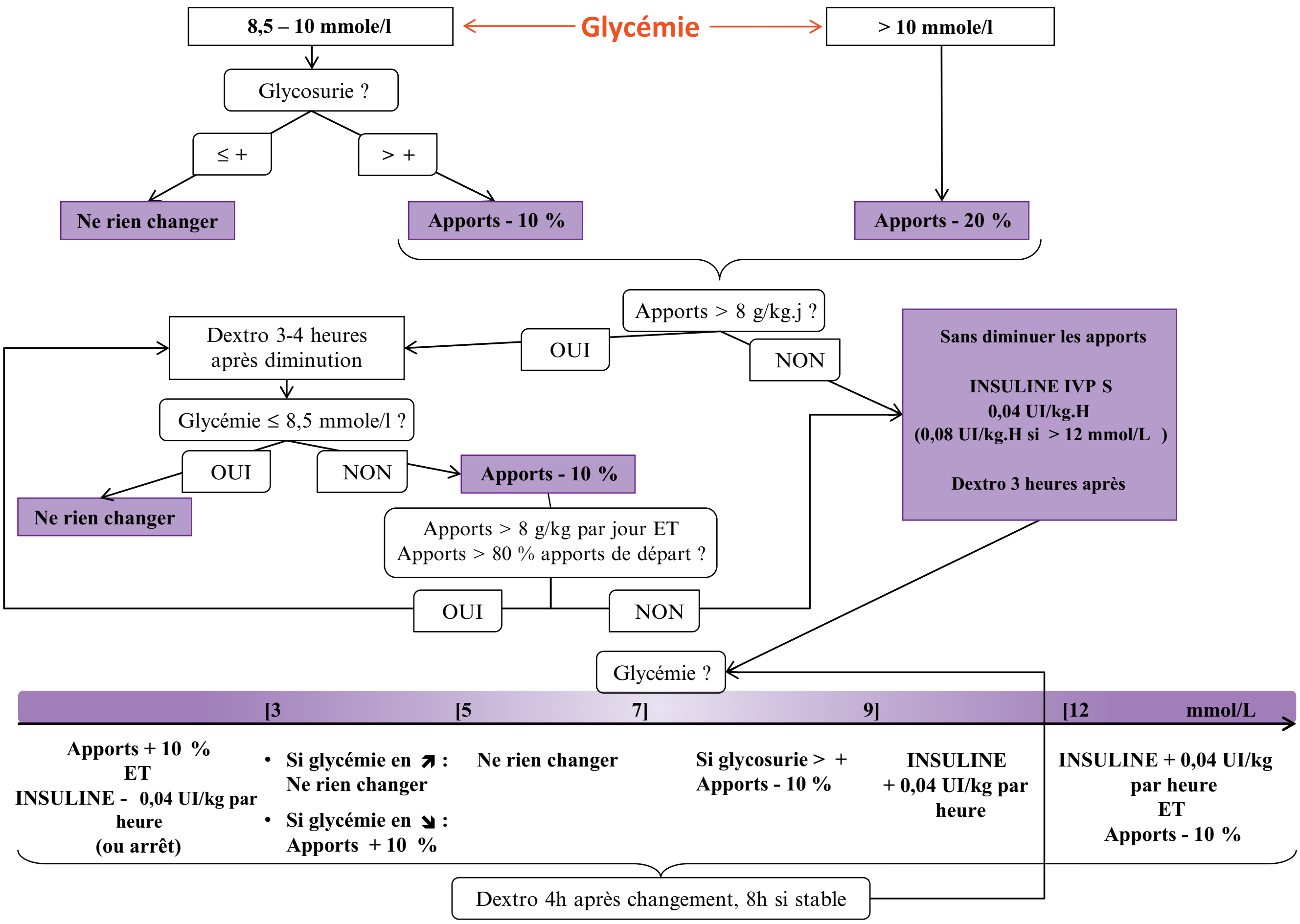


Figure 78.1
Exemple de démarche thérapeutique en cas d'hyperglycémie du prématuré.

Tableau 78.1 Exemples de double dilution standardisée permettant d'obtenir les concentrations usuelles d'insuline.

Solution 1			Solution 2		
Volume (ml) insuline à 100 UI/ml	À ramener à (ml)	Concentration (UI/ml)	Volume (ml) de Solution 1	À ramener à (ml)	Concentration (UI/ml)
0,2	20	1	2	40	0,05
0,4	20	2	2	40	0,1
0,6	20	3	2	40	0,15
0,8	20	4	2	40	0,2

Conclusion

L'hyperglycémie est fréquente dans les deux premières semaines de vie des prématurés dépendants d'une alimentation parentérale. Elle peut être le marqueur d'une infection mais doit toujours être corrigée, le plus souvent en ayant recours à l'insulinothérapie intraveineuse continue **codifiée par un protocole écrit**.

Le diabète néonatal

Le diabète néonatal (DNN) est une pathologie rare observée chez un enfant sur 400 000 à 500 000 nés vivants. Il existe deux formes cliniques, le DNN transitoire (DNNT) qui représente 50 à 60 % des DNN et le DNN définitif (DNND). Il est le plus souvent difficile de distinguer ces deux formes sur la seule présentation clinique. Ce sont les

analyses génétiques en biologie moléculaire qui permettent de classer le diabète. L'âge du diagnostic est variable, entre la naissance et quelques semaines de vie.

La présentation clinique habituelle en période néonatale est un RCIU avec apparition précoce d'une hyperglycémie sévère, une mauvaise prise de poids et parfois une déshydratation. Le RCIU n'est pas constant en particulier en cas de DNNT.

Le DNNT entre en rémission au bout de quelques mois, puis récidive sous forme d'un diabète sucré de type indéterminé mais définitif, habituellement vers l'adolescence. Il semble que l'altération de la fonction pancréatique dans cette affection existe tout au long de la vie mais s'aggrave lors des périodes de demande métabolique accrue, notamment pendant la puberté ou la grossesse. Le DNNT pourrait être lié à la surexpression d'un gène situé sur le chromosome 6q24 et soumis à un mécanisme d'empreinte parentale, avec une expression exclusive par le chromosome 6 d'origine paternelle. Dans le DNND, la sécrétion d'insuline devient insuffisante très tôt après la naissance. Divers syndromes sont associés au DNND, et les mécanismes moléculaires de certains d'entre eux sont identifiés mais ne concernent pas l'empreinte génétique. Dans d'autres cas, il existe des mutations des gènes codant pour le canal potassique de la cellule bêta.

Il convient chez ces nouveau-nés d'administrer de l'insuline et de maintenir un apport calorique élevé. Habituellement, le traitement est débuté par voie IV continue, puis relayé par une perfusion sous-cutanée continue d'insuline à la pompe. Dans les cas de mutations affectant le fonctionnement du canal potassique, un traitement par les sulfamides hypoglycémiants oraux pourra être envisagé après quelques semaines.

Pour en savoir plus

Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. J Perinatol 2006 ; 26 : 737–41.

Dweck HS, Cassady G. Glucose intolerance in infants of very low birth weight. I. Incidence of hyperglycaemia in infants of birth weights 1'100 grams and less. Pediatrics 1974 ; 53 : 189–95.

Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. Pediatrics 2006 ; 118 : 1811–8.

Hewson MP, Nawadra V, Oliver JR, Odger C. Plummer, Simmer. Insulin infusions in the neonatal unit : Delivery variation due to adsorption. J Paediatr Child Health 2000 ; 36 : 216–20.

Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. Sem Fetal Neonatal Med 2005 ; 10 : 377–87.

Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2006 ; 26(12) : 730–6.

Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. Horm Res 2007 ; 68 : 265–71.

Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. Semin Neonatol 2004 ; 9 : 59–65.

Thabet F, Bourgeois J, Guy B, Putet G. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic very-low-birth-weight infants receiving parenteral nutrition. Clin Nutr 2003 ; 22 : 545–7.

Chapitre 79

Développement rénal

F. Boudred, U. Simeoni

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La néphrogenèse et la physiologie rénale fœtale

La néphrogenèse

Le rein « définitif », le métanéphros, en position pelvienne initialement, débute son développement dès la cinquième semaine de gestation, par l'interaction du bourgeon urétéral (BU, tissus épithélial) avec le blastème métanéphrogénique environnant (BM, tissus mésenchymateux indifférencié). Cette interaction est cruciale pour le développement rénal. Elle induit d'une part le développement du BU, qui donnera naissance au tube collecteur et aux voies urinaires excrétrices (VU), et d'autre part la différentiation du BM (transformation épithéliale) donnant naissance aux différents segments du néphron (figure 79.1). Le BM induit le développement du BU. Celui-ci se développe par branchement en formant une véritable arborisation dont le nombre final de branches principales est de 15 à 20 par rein à 20–22 semaines de gestation. Les néphrons apparaissent par vagues successives, de manière centrifuge (du centre vers la périphérie) le long de ces branches. **Environ 60 % des néphrons se développent au dernier trimestre de la grossesse**. La néphrogénèse se termine vers 34–36 semaines de gestation, donc avant la naissance. À la fin de la néphrogénèse les cellules mésenchymateuses restantes se différencient en divers types cellulaires tels que des fibroblastes, des péricytes ou restent à l'état quiescent. Dans la population générale, le nombre définitif de néphrons par rein varie entre 250 000 et plus d'un million. Cette grande variabilité résulte de l'action de nombreux facteurs environnementaux, d'une susceptibilité génétique, ou de leur interaction. **Une restriction de la diète maternelle (protéique ou globale), un déficit en vitamine A, un diabète gestationnel, une anémie ferriprive, une insuffisance placentaire, une restriction de croissance intra-utérine réduisent le nombre final de néphrons**.

La néphrogénèse est un processus complexe qui fait intervenir différents facteurs agissant à des stades spécifiques du développement tels que des facteurs de croissance (VEGF…), des oncogènes, des facteurs de transcription et vasculaires, des cytokines (tableau 79.1). Par exemple, le *Glial derived neurotrophic factor* (GDNF) produit par les cellules mésenchymateuses induit la prolifération des cellules épithéliales via le récepteur c-ret alors que d'autres facteurs comprenant les proteines Wnt, les facteurs BMP et HNF1 interviennent dans la différentiation, la croissance et l'élongation tubulaire. Chez

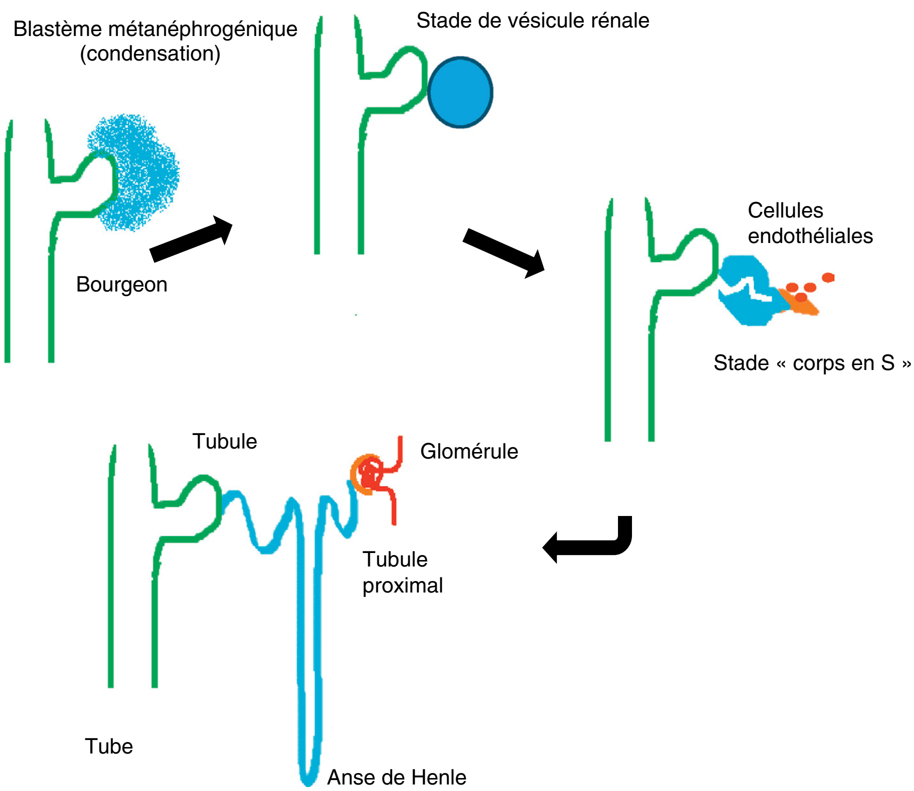


Figure 79.1
Différentes étapes du développement rénal.

Tableau 79.1 Quelques exemples d'anomalies génétiques responsables d'anomalies congénitales du rein et des voies urinaires.

Syndromes	Anomalies génétiques	Anomalies rénales et des voies urinaires
Syndrome oculo-rénal	*PAX 2*	Hypoplasie rénale, reflux vésico-urétéral (RVU)
Association kystes rénaux et diabète	*HNF1b*	Hypoplasie, dysplasie rénale
Syndrome oto-brachio-rénal	*EYA1, SIX1*	Agénésie, dysplasie rénale
Dysgénésie tubulaire	*RAS components*	Dysgénésie tubulaire, dysplasie rénale
Dysplasie campomélique	*SOX9*	Hydronéphrose, dysplasie rénale
Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel	*GPC3*	Dysplasie rénale
Syndrome de Kallman	*KAL1, FGFR1, PROK*	Agénésie rénale
Syndrome de Fraser	*FRAS1*	Agénésie, dysplasie rénale
Syndrome de Meckel-Gruber	*MKS1, MKS3*	Dysplasie rénale kystique
Syndrome hypothyroïdie-surdité anomalies rénales	*GATA3*	Dysplasie rénale, RVU
Syndrome d'Alagille	*JAGGED1*	Dysplasie rénale
Syndrome d'Alpert	*FGRG2*	Hydronéphrose
Syndrome de Di George	*22q11*	Agénésie, dysplasie rénale, RVU
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	*7 hydroxy-cholesterol reductase*	Agénésie, dysplasie rénale
Syndrome de Zellweger	*PEX1*	Dysplasie kystique, RVU
Acidurie glutarique type II	*Glutaryl CoA dehydrogenase*	Dysplasie kystique

la souris, une inactivation du gène codant pour la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2) entraîne à des degrés variables une dysplasie rénale. Chez l'homme, des anomalies des gènes RET ou GDNF ou Wnt ont été retrouvées associées à des uropathies malformatives et dysplasie rénale.

La physiologie rénale fœtale

Durant la période fœtale, l'homéostasie est assurée par le placenta. La maturation des fonctions glomérulaire et tubulaires suit le développement rénal. **Outre son rôle hormonal (synthèse d'érythropoïétine et de la forme active de la vitamine D), le rein fœtal produit de l'urine dont est majoritairement composé le liquide amniotique (LA) au dernier trimestre de grossesse (80 %).** Le LA est essentiel au bien-être fœtal : un oligohydramnios précoce et prolongé est associé à une morbidité et une mortalité périnatales significatives, liées entre autres à une hypoplasie pulmonaire.

Le rein fœtal peut être considéré comme étant dans une situation « d'insuffisance rénale relative physiologique ». Les résistances vasculaires rénales sont élevées et le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui dépend en grande partie du débit sanguin rénal (DSR) est faible durant cette période. Chez la brebis, les reins fœtaux reçoivent 3 % du débit cardiaque contre 15 % durant la période néonatale. Le DFG évolue parallèlement à la néphrogénèse, mais rapporté au poids rénal, il reste constant tout au long de la grossesse. À la naissance le DFG est inférieur à 20 ml/min/1,73 m^2. Le débit sanguin glomérulaire est maintenu par un équilibre subtil entre les forces vasoconstrictrices et vasodilatatrices. De manière schématique, **l'action vasodilatatrice des prostaglandines (par le biais de la COX2) et du monoxyde d'azote (NO) au niveau de l'artériole glomérulaire afférente contrebalance l'effet vasoconstricteur prédominant de l'angiotensine II sur l'artériole efférente. Une inhibition de ces deux systèmes est responsable d'une insuffisance rénale périnatale parfois terminale se manifestant entre autres choses par un oligohydramnios sévère**.

Sur le plan tubulaire, la maturation fonctionnelle suit le développement rénal. Cette **immaturité est responsable d'une excrétion urinaire accrue de sodium, d'un défaut de réabsorption de bicarbonates et d'une faible capacité de concentration urinaire**. Cette immaturité se caractérise par des urines abondantes (le débit urinaire fœtal est de 60 ml/h en fin de grossesse) et hypotoniques (100–250 mOsm /kg H2O). La fraction excrétée de Na diminue avec la progression de l'âge gestationnel. **En comparaison avec le plasma maternel, les concentrations plasmatiques de potassium et de phosphore sont plus élevées chez le fœtus, ce qui suggère en partie, une maturation spécifique des transporteurs/canaux tubulaires (tube contourné distal)**. Cette rétention de potassium et de phosphore est indispensable au métabolisme cellulaire et à la croissance fœtale. Les diverses fonctions tubulaires évoluent au cours de la gestation, elles dépendent de la maturation morphologique des néphrons (expression progressive de la Na-K ATPase et des aquaporines tubulaires par exemple) et d'une moindre sensibilité

à diverses hormones comme le SRA, l'aldostérone, l'ADH (hormone antidiurétique), le ANF (facteurs natriurétique atrial), et les prostaglandines.

La fonction rénale fœtale est difficile à évaluer. **Aucun examen para-clinique ne permet d'évaluer de manière précise la fonction rénale fœtale et de prédire le devenir postnatal rénal des pathologies du système urinaire**. Celle-ci repose sur différents paramètres qui incluent la sévérité et l'évolution de l'oligohydramnios, l'imagerie médicale (taille des reins, épaisseur corticale, étendue des lésions rénales [kystiques], bilatéralité des anomalies du système urinaire) et sur quelques paramètres biologiques réalisés au sang du cordon (dosage de la bêta-2 microglobuline sanguine) ou au niveau urinaire (natriurie et cystatine urinaire, principalement). Le recours à ces dosages biologiques concerne les situations discordantes où la quantité de liquide amniotique est relativement conservée malgré la présence d'anomalies rénales bilatérales. **La natriurie est à interpréter en fonction de l'âge gestationnel (une valeur > 100 mEq/l peut être considérée comme pathologique). La bêta-2microglobuline sanguine est éliminée par le rein et ne traverse pas le placenta. Une valeur > 5 mg/l est associée à une dysfonction rénale dans l'enfance.**

Les anomalies du développement rénal

Les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (ACRVU)

Les ACRVU regroupent les **uropathies malformatives** associées à des degrés variables à une dysplasie rénale, et les **anomalies plus ou moins isolées du développement rénal** (hypoplasie-agénésie rénale, gros reins, rein ectopique…).

Le mécanisme physiopathologique de la dysplasie rénale dans le cadre d'uropathies malformatives est toujours discuté. Comme le montrent les études expérimentales, une obstruction des VU au cours de la néphrogénèse altère l'interaction du BM avec le BU via le retentissement direct d'une élévation des pressions urinaires. Le rein immature présente alors des lésions inflammatoires et de fibrose, une altération de l'architecture tissulaire avec l'apparition de dilatations tubulaires, et un déficit néphronique. La dysplasie rénale pourrait également provenir d'une anomalie globale du développement, comme l'attestent des anomalies de certains gènes impliqués dans le développement rénal (tableau 79.1). Un développement ectopique du BU ou une anomalie de l'interaction BU-BM est responsable d'une dysplasie rénale et d'anomalies vésico-urétérales ; un défaut d'induction du développement du BU conduit à une hypoplasie-agénésie rénale ; un système collecteur double est la conséquence d'une croissance initiale anormale du BU.

Les médicaments et le rein fœtal

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) sélectifs ou non de la COX2, les **inhibiteurs du SRA comprenant les antagonistes spécifiques des récepteurs AT1** de l'angiotensine II sont les principaux médicaments qui affectent le développement rénal et **peuvent entraîner une insuffisance rénale fœtale et néonatale parfois terminale**.

En obstétrique, les **AINS** ont été proposés depuis les années 1980 comme agents tocolytiques et dans le traitement du polyhydramnios. Mais l'exposition fœtale aux AINS est responsable d'une atteinte rénale assez spécifique qui comprend des lésions d'ischémie médullaire, parfois de fibrose, et des lésions à type de microkystes tubulaires et glomérulaires. Une insuffisance rénale fœtale et néonatale avec rein hyperéchogène et oligohydramnios sévère a été décrite. Leur incidence varie entre 1,5 % et 20 %. La sévérité de l'atteinte rénale dépend en particulier de la durée du traitement, des doses cumulées, de la présence d'autres facteurs comme l'état de stress fœtal et néonatal (asphyxie néonatale, restriction de croissance intra-utérine). Il existe de plus un risque de décès fœtal par fermeture prématurée du canal artériel in utero.

La prise par la femme enceinte **d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine de type 2** peut être responsable d'une fœtopathie particulièrement sévère. Celle-ci comprend une restriction de croissance fœtale, une hypotension artérielle fœtale et néonatale profonde et réfractaire, une insuffisance rénale sévère avec oligohydramnios et ses complications associées (hypoplasie pulmonaire, syndrome de Potter, mort fœtale in utero), une hypocalvaria et une atteinte rénale à type de dysgénésie tubulaire et défaut de développement vasculaire glomérulaire. Ces effets sont essentiellement liés à une exposition prolongée, principalement durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Une exposition durant le premier trimestre n'entraîne pas de complications rénales. Une interruption de ces médicaments le plus tôt possible au cours du deuxième trimestre peut éviter ou limiter la sévérité de cette fœtopathie. Ces médicaments sont contre-indiqués durant la grossesse.

D'autres médicaments peuvent modifier le développement. De nombreuses études expérimentales ont montré que la prise maternelle de glucocorticoïdes de synthèse fluorés essentiellement (bétamethasone, dexméthasone), de cyclosporine A, d'antibiotiques (bétalactamines, amynoglycosides), ou de certains antinéoplasiques durant la gestation peut altérer la néphrogénèse et diminuer le nombre final de néphrons. Le déficit néphronique est pour l'essentiel isolé, sans conséquences sur les fonctions rénales fœtales et néonatales.

Le suivi à long terme des enfants exposés in utero à ces médicaments ou qui présentent des anomalies du développement rénal est indispensable. Un **déficit néphronique congénital induit une hyperfiltration glomérulaire adaptative et des lésions rénales (glomérulosclérose) qui favorisent à plus ou moins long terme le développement d'une insuffisance rénale et d'une hypertension artérielle systémique.**

Pour en savoir plus

Boubred F, Vendemia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. Drug safety 2006 ; 29 : 397–419.

Merlet-Benichou C, Gilbert T, Vilar L, Moreau E, Freund N, Lelièvre-Pégorier M. Nephron number : variability is the rule. Causes and consequences Lab Invest 1999 ; 79 : 515–27.

Muller F, Dreux S, Audibert F, et al. Fetal serum ß2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. Prenat Diagn 2004 ; 24 : 327–32.

Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol 2011 ; 26 : 353–64.

Chapitre 80

Insuffisance rénale aiguë du nouveau-né

J.-B. Gouyon, J.-P. Guignard

Conduite à tenir devant des troubles hydro-électrolytiques

F. Bonsante, S. Iacobelli

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Définitions, spécificités de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) néonatale

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est de l'ordre de 20 ml/min pour 1,73 m^2 chez le nouveau-né à terme à la naissance. Il augmente rapidement avec l'âge postnatal pour atteindre 50 ml/min pour 1,73 m^2 à l'âge d'un mois. Enfin, **le DFG du nouveau-né est positivement corrélé à l'âge gestationnel**.

L'IRA est la conséquence d'une diminution brutale du DFG induisant une rétention d'urée et de produits du métabolisme, des perturbations des équilibres hydriques, électrolytiques et acido-basiques. L'IRA affecte 8 à 24 % des nouveau-nés hospitalisés dans les unités de soins intensifs néonatals.

Le diagnostic d'IRA se fonde sur le **profil évolutif de la créatininémie**, le taux à la naissance étant proche de celui de la mère. Il est habituellement admis qu'un taux de créatinine plasmatique supérieur à 15 mg/l (130 micromol/l) au deuxième ou au troisième jour de vie est pathologique chez un nouveau-né si le taux maternel était normal à l'accouchement.

Le diagnostic d'IRA peut être plus difficile chez le prématuré qu'à terme. En effet, la créatininémie décroît physiologiquement après la naissance à terme alors que chez le grand prématuré elle évolue en deux phases : augmentation dans les trois-quatre premiers jours de vie probablement en raison d'une réabsorption tubulaire de créatinine, puis diminution lente durant trois à quatre semaines (figure 80.1).

On distingue schématiquement trois types d'insuffisance rénale selon leur origine qui peut être pré-rénale (IR fonctionnelle ou vasomotrice), rénale (IR intrinsèque) ou post-rénale (IR obstructive).

L'insuffisance rénale fonctionnelle est la forme la plus fréquente en néonatologie (75 % des cas). Elle peut être prévenue et être réversible en cas de traitement précoce et adapté. La part prépondérante de l'insuffisance rénale fonctionnelle en néonatologie s'explique par l'importance de l'hémodynamique intra-rénale en période périnatale. En effet, c'est la pression hydrostatique à l'intérieur des capillaires glomérulaires qui détermine la filtration glomérulaire. Cette pression est extrêmement faible chez le nouveau-né (en particulier le prématuré), de l'ordre de quelques millimètres de mercure. L'hémodynamique glomérulaire dépend principalement de l'équilibre des résistances des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes. Ces résistances artériolaires sont sous le contrôle de médiateurs dont les principaux sont : les prostaglandines, vasodilatatrices de l'artériole afférente ; l'angiotensine II (AT II), vasoconstrictrice de l'artériole efférente.

L'IRA peut être oligurique ou non-oligurique. L'oligurie est définie par une diurèse inférieure à 1,0 ml/kg par heure chez le prématuré et 0,5 ml/kg par heure chez le nouveau-né à terme.

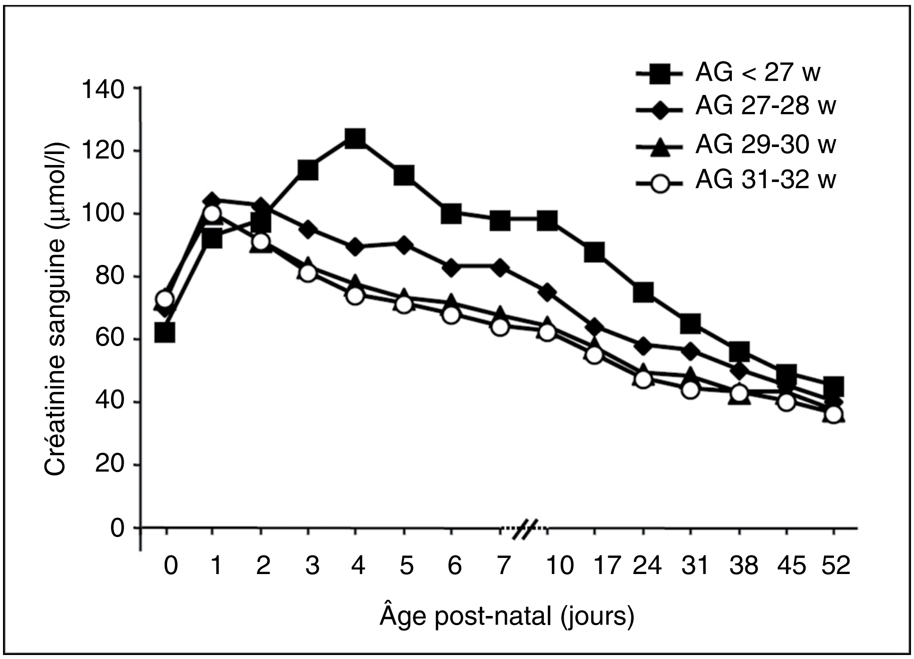


Figure 80.1

Évolution de la créatininémie plasmatique au cours des 52 premiers jours de vie de nouveau-nés prématurés.
Selon F. Gallini et al. Pediatr. Nephrol. 2000 ; 15 : 119.

L'étiologie et la pathogénie

Les causes pré-rénales

En postnatal, **la perfusion rénale peut être compromise par** :
- l'hypotension artérielle systémique (quelle que soit sa cause);
- un canal artériel avec retentissement hémodynamique significatif chez le prématuré;
- l'hypoxémie;
- l'acidose métabolique;
- une hyperviscosité sanguine;
- l'administration de médicaments vasoconstricteurs rénaux.

Par ailleurs, la **ventilation en pression positive peut avoir aussi des effets délétères en réduisant le retour veineux** et en favorisant un faible débit cardiaque avec élévation de l'activité sympathique rénale et du taux sanguin de vasopressine.

Les causes intrinsèques

Toute pathologie pré-rénale sévère notamment en situation d'anoxo-ischémie, peut conduire à une nécrose tubulaire aiguë. La nécrose corticale est un tableau particulier résultant d'une ischémie sévère avec formation de microthrombi intra-rénaux.

- **En anténatal**, **toutes les situations d'anoxo-ischémie fœtale, mais aussi les anémies graves** (transfusions fœto-fœtales ou fœto-maternelles, hémorragies antepartum), peuvent conduire à une ischémie rénale fœtale.
- **En postnatal**, **les facteurs à l'origine de l'IRA intrinsèque sont souvent cumulatifs.** L'hypotension artérielle, la déshydratation, le canal artériel hémodynamiquement significatif du grand prématuré, le sepsis, l'anoxo-ischémie, l'anémie aiguë, les pyélonéphrites aiguës, les myoglobinuries et les hémoglobinuries, la thrombose bilatérale des veines ou des artères rénales, les malformations rénales bilatérales ou sur rein unique (dysplasie, agénésie, dysgénésies et maladies kystiques) et les médicaments néphrotoxiques (encadré 80.1), sont les principales causes d'IRA néonatale.

Les causes post-rénales

Toutes les **obstructions bilatérales des voies urinaires ou sur rein unique** (uretère, urètre, vessie) peuvent induire une IRA : syndrome de jonction pyélo-urétérale, obstruction des jonctions urétéro-vésicales (urétérocèle), valves de l'urètre postérieur et imperforation préputiale chez le garçon, bezoar fongique.

La **principale cause de rétention urinaire dans les unités de soins intensifs néonatals est l'administration de morphiniques**. Cette rétention peut s'associer à une insuffisance rénale si elle se prolonge.

ENCADRÉ 80.1 Médicaments néphrotoxiques

- Les **antibiotiques et antifungiques** néphrotoxiques sont très utilisés dans les unités de soins intensifs, c'est-à-dire les aminoglycosides, les céphalosporines, la vancomycine, l'amphotéricine B. Ils sont souvent associés entre eux (ex. : vancomycine + aminoglycoside) ou à d'autres médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non-stéroïdiens – AINS –, furosémide). Ces médicaments majorent particulièrement le risque d'IRA chez les nouveau-nés ayant d'autres facteurs de risque. De plus, leur excrétion rénale est réduite par le faible taux de filtration glomérulaire, justifiant des dosages plasmatiques lorsqu'ils sont possibles.
- Les **AINS**, inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, peuvent être responsables d'IRA sévère (en particulier l'indométacine). L'indométacine utilisée en anténatal (automédication ou traitement tocolytique), peut réduire la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire du fœtus, induisant souvent une oligurie secondaire à un état d'insuffisance rénale vasomotrice. Administrés précocement dans la gestation, les AINS interfèrent avec la cyclo-oxygénase (COX2) des cellules tubulaires proximales et perturbent la différenciation tubulaire, situation responsable de dysgénésie rénale associée à une oligurie fœtale et à un oligohydramnios. Les effets anténatals des AINS sont observés aussi bien pour les inhibiteurs des COX1 et 2 que pour les inhibiteurs sélectifs de la COX2.
En postnatal, l'administration intraveineuse d'AINS pour fermer le canal artériel du grand prématuré peut induire une IRA qui paraît plus fréquente avec l'indométacine qu'avec l'ibuprofène.
- Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine de type 1 (AT1) et de type 2 (AT2)** peuvent gravement perturber l'hémodynamique rénale lors d'une administration anténatale (oligurie fœtale avec oligohydramnios suivie d'une IRA néonatale irréversible) ou postnatale. Donnés à un stade précoce de la grossesse, ils peuvent induire une dysgénésie tubulaire rénale liée à l'antagonisme des récepteurs AT2 de l'AT II, situés sur les tubules proximaux et jouant un rôle important dans la différenciation tubulaire.

L'hyperpression abdominale qui peut accompagner certaines situations chirurgicales (réintégration de viscères abdominaux : omphalocèle, hernie congénitale diaphragmatique) est aussi une source d'IRA.

La recherche d'un globe vésical, l'examen du jet urinaire ainsi que l'échographie des voies urinaires et des reins, donnent des informations souvent suffisantes au diagnostic.

Dans tous les cas, la levée immédiate d'un obstacle est impérative.

L'évaluation d'une insuffisance rénale

L'évaluation clinique

Son objectif est de reconnaître :

- **une oligurie** : 92 % des enfants à terme ont une diurèse dans les 24 heures suivant la naissance et 99 % dans les deux premiers jours. L'oligurie est majoritairement observée dans les situations d'IRA mais peut être signe d'une déshydratation ou d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- **une rétention d'urine** : la palpation de la vessie ou un jet urinaire faible évoquent des valves de l'urètre postérieur chez un garçon ;
- **des malformations** : un faciès de Potter, des bourgeons pré-auriculaires, une polydactylie, une artère ombilicale unique, des anomalies du sacrum peuvent évoquer une maladie du développement rénal. De gros reins sont en faveur d'une polykystose rénale autosomique ou d'une uropathie obstructive.

Les examens complémentaires pour confirmer l'IRA et orienter la recherche étiologique

Le dépistage précoce de l'insuffisance rénale repose sur une **surveillance régulière de la diurèse et sur une détermination répétée de la créatininémie**.

Biologiquement, l'insuffisance rénale fonctionnelle est caractérisée par une rétention urinaire d'eau et d'électrolytes : l'osmolalité urinaire est supérieure à 400 milliosmol/kg H_2O et la concentration urinaire de sodium (U_{Na}) est inférieure à 40 mmol/l. L'excrétion fractionnelle du sodium (EF_{Na}) chez le nouveau-né à terme est inférieure à 2 %. Chez le prématuré, l'excrétion urinaire de sodium est physiologiquement augmentée, ce qui rend ce paramètre moins pertinent. Une administration de diurétiques de l'anse ou une expansion volumique augmentent l'excrétion sodée urinaire et compromettent toute interprétation diagnostique de l'EF_{Na} ou de U_{Na}.

Les insuffisances rénales fonctionnelles peuvent s'associer à la présence de cellules épithéliales et de cylindres urinaires, d'une légère protéinurie, d'une hématurie microscopique.

Une hématurie microscopique ou macroscopique peut s'associer à une thrombose des veines rénales.

Une leucocyturie est en faveur d'une infection urinaire.

L'échographie du tractus génito-urinaire associée au Doppler couleur des vaisseaux rénaux, est un élément d'aide au diagnostic étiologique précoce des insuffisances rénales.

Les principales caractéristiques de la prise en charge

Optimiser la volémie sans surcharge

En cas d'hypotension artérielle ou de déshydratation, la perfusion de sérum salé à raison de 20 ml/kg en une ou deux heures, doit s'associer à une amélioration de la diurèse, témoin d'une IRA fonctionnelle. Cette expansion volémique est assurée par une transfusion de culot globulaire en cas d'anémie aiguë sévère. L'expansion volémique est contre-indiquée en cas de surcharge hydrique ou de suspicion de défaillance cardiaque.

L'absence de reprise de la diurèse après expansion volémique correspond à une insuffisance rénale intrinsèque ou à une correction insuffisante de l'hémodynamique systémique. L'orientation est alors facilitée par une **évaluation échographique de l'hémodynamique systémique**, la réponse à une éventuelle administration d'inotropes et/ou à l'administration de furosémide (en l'absence d'hypovolémie).

Dès lors qu'une insuffisance rénale oligurique semble intrinsèque, une réduction des apports hydriques s'impose.

Les médicaments de l'IR fonctionnelle

Les faibles doses de dopamine

L'effet parfois bénéfique de faibles doses comprises entre 2,5 et 7 µg/kg par minute chez un nouveau-né oligurique et suspect d'insuffisance rénale fonctionnelle est probablement médié par des actions hémodynamiques systémiques de la

dopamine plutôt que par des effets dopaminergiques directs. Les bénéfices de la dopamine sont modestes et ils doivent être mis en balance avec ses effets indésirables potentiels.

Le furosémide

Ce médicament a un effet natriurétique et diurétique très variable, dépendant du taux de filtration glomérulaire. Le risque d'une réponse diurétique brutale avec hypovolémie doit rester à l'esprit du clinicien. Par conséquent, le furosémide et les autres diurétiques de l'anse de Henle doivent être réservés au nouveau-né qui présente une surcharge œdémateuse, en particulier lors des insuffisances cardiaques congestives. La dose unitaire habituelle est de 1 mg/kg et peut être augmentée à 2 mg/kg et répétée toute les 24 heures chez le prématuré et toutes les 12 heures à terme. En cas d'administration continue, la posologie est de 0,1 à 0,2 mg/kg par heure et peut être augmentée transitoirement à 0,4 mg/kg par heure en cas d'oligurie persistante. Une dose totale de furosémide supérieure à 10 mg/kg accroît le risque de néphrocalcinose.

Les faibles doses de théophylline (1 mg/kg)

Elles sont un complément utile en cas d'oligurie résistant au furosémide et à la dopamine. L'effet de la théophylline passe par l'inhibition de l'adénosine sur ses récepteurs rénaux (vasoconstricteurs afférents et vasodilatateurs efférents). La diurèse obtenue peut être brutale et abondante. Une protection de la fonction rénale par l'administration de théophylline a aussi été décrite dans l'anoxo-ischémie du nouveau-né à terme et lors de la détresse respiratoire du prématuré.

La prise en charge d'une IRA intrinsèque avérée

Chez le nouveau-né oligo-anurique et normovolémique, **l'administration liquidienne se limite aux pertes insensibles majorées des pertes rénales et extrarénales**. Les pertes insensibles sont estimées à environ 35 ml/kg par jour chez le nouveau-né à terme et à 60 à 70 ml/kg par jour chez le prématuré. Cependant, ces pertes insensibles d'eau pure peuvent être très supérieures chez le grand prématuré dans les deux premiers jours de vie. L'objectif nutritionnel repose essentiellement sur le glucose; une perte de poids d'environ 0,5 % par jour est attendue.

La **gestion des désordres électrolytiques** (hyponatrémie, hyperkaliémie, hypocalcémie) n'est pas spécifique (figures 80.2 à 80.7).

Par ailleurs, **l'hyperphosphatémie** est habituelle et peut justifier l'administration de carbonate de calcium avec ou sans dialyse (IR chronique).

L'acidose métabolique est fréquente et décompensée lorsque la concentration plasmatique de bicarbonates est inférieure à 12 mmol/l et/ou le pH plasmatique inférieur à 7,20.

Les convulsions sont le plus souvent d'origine métabolique (dysnatrémie) ou hypertensive. En association au traitement étiologique, les anticonvulsivants sont souvent nécessaires : le diazépam 0,5 mg/kg (intraveineux ou intrarectal), le clonazépam intraveineux (0,1 mg/kg) ou le phénobarbital intraveineux (15 à 20 mg/kg).

En cas d'**hypertension artérielle**, la perfusion intraveineuse de nicardipine (0,5 à 2,0 μg/kg par minute) est le médicament actuellement recommandé.

L'insuffisance rénale aboutit souvent à une **dénutrition** qui participe à la mortalité dans cette situation. La nutrition entérale est favorisée lorsqu'elle est possible avec les apports caloriques de l'ordre de 120 kcal/kg par jour. La restriction protéique doit être évitée. La nutrition parentérale permet l'apport de fortes concentrations de glucose mais accroît le risque infectieux.

L'épuration extrarénale (chapitre 85) est envisagée dans les indications suivantes :

- surcharge hydrosodée (notamment avec HTA, convulsions, hyponatrémie < 120 mmol/l) réfractaire au traitement médicamenteux chez un malade oligo-anurique;
- hyperkaliémie > 7 mmol/l avec ou sans anomalies du rythme cardiaque;
- acidose métabolique non contrôlée;
- oxygénation extracorporelle.

La dialyse au bicarbonate est nécessaire chez le nouveau-né, particulièrement en cas de dysfonctionnement hépatique, de sepsis ou de prématurité car une dialyse au lactate peut induire ou aggraver une acidose métabolique. Chez le nouveau-né, en particulier chez le nouveau-né de petit poids, le volume du dialysat péritonéal doit être limité à 20–30 ml/kg, des volumes supérieurs pouvant aggraver un état respiratoire précaire.

L'hémofiltration continue veino-veineuse permet la soustraction de liquide tout en maintenant une bonne stabilité hémodynamique et en permettant une nutrition optimale. L'hémodialyse est rarement utilisée en raison du risque d'instabilité hémodynamique.

Pronostic

La **mortalité des insuffisances rénales aiguës est de l'ordre de 45 à 60 % en période néonatale** mais dépend

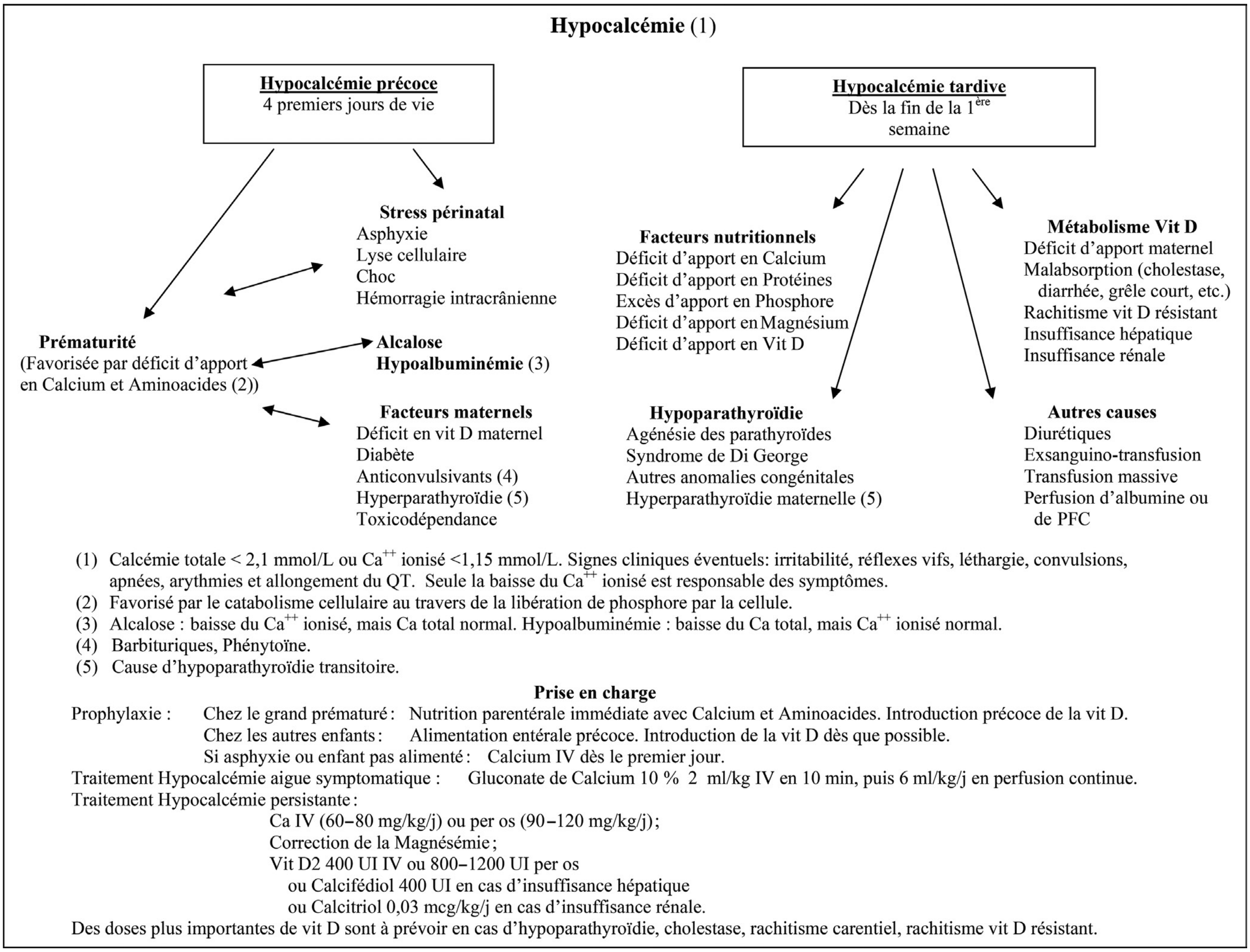


Figure 80.2

Hypocalcémie.
F. Bonsante, S. Lacobelli.

plus de l'étiologie de l'IRA que de l'IRA elle-même. Le pronostic est meilleur en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle et/ou en cas d'insuffisance rénale intrinsèque non oligurique.

À long terme, une altération de la fonction rénale est retrouvée chez plus de la moitié des enfants atteints d'IRA néonatale sans uropathie. Cette altération est constante en cas de nécrose corticale bilatérale. Les insuffisances rénales anténatales d'origine médicamenteuse (AINS, IEC, antagonistes des récepteurs de l'AT II) ont aussi un mauvais pronostic.

Conclusion

Une gestion efficace de l'IRA du nouveau-né repose sur :

- un **dépistage précoce**, notamment dans les populations à risque. Dans ce contexte, l'intérêt de la cystatine C ne paraît pas décisif. L'apparition de nouveaux marqueurs urinaires précoces de lésions tubulaires rénales est attendue ;
- une **surveillance étroite de la diurèse et de la créatininémie** des nouveau-nés à risque d'IRA (asphyxie périnatale, hypotension, exposition à des néphrotoxiques…) qui permet une prise en charge précoce et optimale des IRA notamment pour leur part fonctionnelle ;
- **l'utilisation des médicaments qui, en néonatologie doit prendre en compte leur potentialité à aggraver/générer une insuffisance rénale** ;
- le fait que le devenir à long terme des IRA néonatales est incertain et qu'il justifie une **surveillance au long cours**.

Hypercalcémie (1)

Hypercalcémie iatrogène

Excès d'administration
Erreurs de dosage
Injection accidentelle

Déficit d'apport en Phosphore (2)
Nutrition parentérale riche en Aminoacides et Calcium et pauvre en Phosphore (3)
Lait maternel supplémenté en Protéines mais pas en Phosphore
Réalimentation après déficit nutritionnel
Autres déficits d'apport en Phosphore

Intoxication à la vit D
Intoxication à la vit A

Hypercalcémie non iatrogène
Causes rares

Cytostéatonécrose

Tumeurs

Insuffisance surrénalienne aigue

Anomalies Thyroïdiennes
Hypothyroïdie
Hyperthyroïdie

Hyperparathyroïdie
Hyperplasie des parathyroïdes
Hypoparathyroïdie maternelle (4)

Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne (5)

Hypercalcémie infantile idiopathique (6)

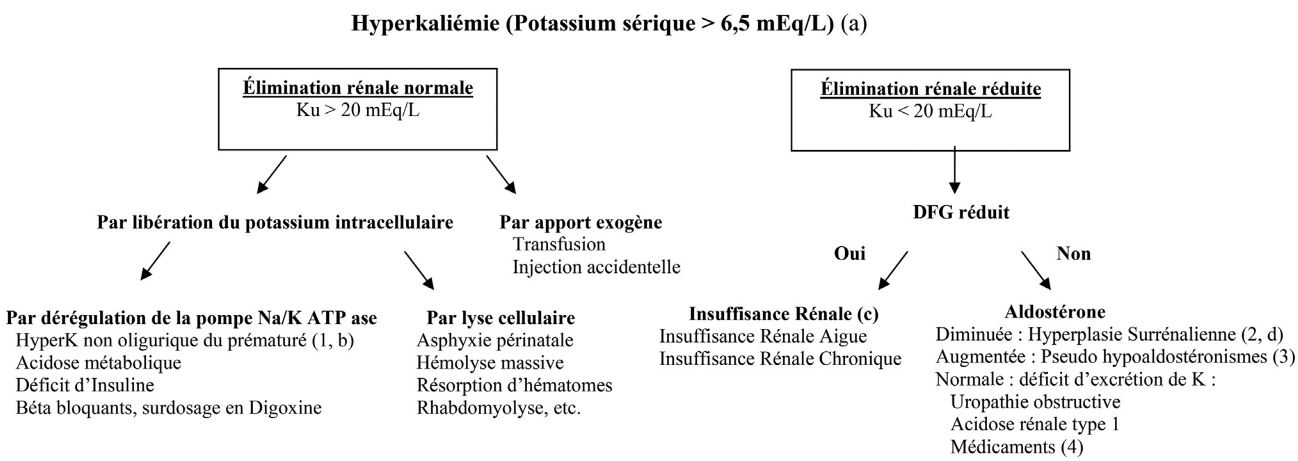
Hypophosphatasie infantile (7)

(1) Calcémie totale > 2,68 mmol/L ou Ca^{++} ionisé >1,40 mmol/L. S'accompagne d'hypercalciurie et d'une possible néphrocalcinose.
(2) Le déficit d'apport en Phosphore peut être absolu ou relatif aux apports en Calcium et en Protéines. L'équilibre entre anabolisme et catabolisme cellulaire influence le rapport Ca/P idéal dans l'alimentation. Ce rapport varie en fonction de la vitesse de croissance et donc de l'apport en Protéines (et en Calories).
(3) Une nutrition parentérale riche en AA et Ca et sans Phosphore favorise une hypercalcémie dans les premiers jours de vie.
(4) Cause d'hyperparathyroïdie néonatale transitoire.
(5) Résistance à la parathormone. Transmission autosomique dominante.
(6) Très rare chez le nouveau-né.
(7) Déficit en phosphatase alcaline. Transmission autosomique récessive.

Prise en charge
Hypercalcémie chronique : restriction des apports en Calcium et vit D, augmentation des apports en Phosphore.
Hypercalcémie menaçante : hydratation par soluté physiologique en IV, suivi par éventuel traitement par Furosémide

Figure 80.3

Hypercalcémie.
F. Bonsante, S. Lacobelli.



(1) Pathologie fréquente dans les 3 premiers jours de vie chez le grand prématuré, favorisée par le catabolisme.
(2) Un hypoaldostéronisme avec rénine élevée est retrouvé dans plusieurs pathologies endocriniennes congénitales. La plus fréquente est le déficit de 21-hydroxylase.
(3) Pseudo hypoaldostéronismes type 1 et 3, par résistance à l'aldostérone.
(4) Spironolactone, inhibiteurs enzyme conversion, AINS, héparine, triméthoprime, ciclosporine A.

Prise en charge

(a) L'HyperK sévère (> 7 mEq/L) est une urgence thérapeutique avec le risque d'arythmie ventriculaire. Elle nécessite l'exécution d'un ECG et un traitement immédiat. En présence d'arrêt cardiaque ou de troubles du rythme: Gluconate de Calcium + Bicarbonate de Sodium + Insuline et Glucose (ou Salbutamol).
(b) Favoriser l'entrée du Potassium dans la cellule : Salbutamol 5 mg/kg IV en 5 min (possible 2ème dose après 4 heures). En alternative Insuline + Glucose. Eventuel traitement complémentaire de l'acidose par Bicarbonate de Sodium et de l'hypocalcémie par Gluconate de Calcium. Prévention par un apport immédiat d'Aminoacides IV (> 1,5 g/kg) après la naissance.
(c) Favoriser l'élimination du Potassium : Kayexalate 0,5–1 g/kg par voie rectale (contre-indiqué ou avec prudence chez le prématuré). Furosémide. Épuration extra-rénale. Eventuel traitement complémentaire de l'acidose par Bicarbonate de Sodium.
(d) Voir chapitre 72.

Figure 80.4

Hyperkaliémie.

F. Bonsante, S. Lacobelli.

Hypokaliémie (Potassium sérique < 3.5 mEq/L) (1)

Élimination rénale normale
Ku > 20 mEq/L

Tension Artérielle normale
- Diurétiques
- Post insuffisance rénale
- Syndrome de levée d'obstacle
- Syndrome de Fanconi
- Syndrome de Bartter
- Acidose rénale tubulaire de type 1

Tension Artérielle élevée
- Hypertension réno-vasculaire
- Hyperaldostéronisme
- Administration de Gluco-corticoïdes
- Administration de minérale-corticoïdes
- Anomalies congénitales

Élimination rénale réduite
Ku < 20 mEq/L

Apport insuffisant en Potassium (2)
- Apports insuffisants en nutrition parentérale
- Apport insuffisant dans le lait maternel chez le prématuré

Pertes gastro-intestinales
- Vomissement, sonde gastrique (3)
- Malabsorption (cholestase, diarrhée, grêle court, etc.) (4)

Distribution altérée (5)
- Administration d'Insuline
- Administration de β2-agonistes
- Alcalose métabolique

(1) La kaliémie sérique est le reflet indirect de la concentration intracellulaire de potassium. Le contenu intracellulaire en K^+ est relativement protégé par l'action des pompes dans les états d'hypokaliémies modérées (2,5–3,5 mEq/L), mais il est rapidement compromis dans les hypokaliémies sévères. Les symptômes graves (troubles du rythme, paralysie, rhabdomyolyse, iléus paralytique) apparaissent pour des kaliémies < 2 mEq/l, ou en présence de traitement digitalique.
(2) L'apport idéal en Potassium est influencé par l'anabolisme – catabolisme cellulaire. L'apport insuffisant est plus fréquent chez les enfants prématurés en nutrition parentérale riche en Aminoacides ou chez l'enfant prématuré en phase de croissance rapide.
(3) Avec alcalose métabolique.
(4) Avec possible acidose métabolique.
(5) Passage de potassium de l'espace intercellulaire à l'espace intracellulaire.

Prise en charge

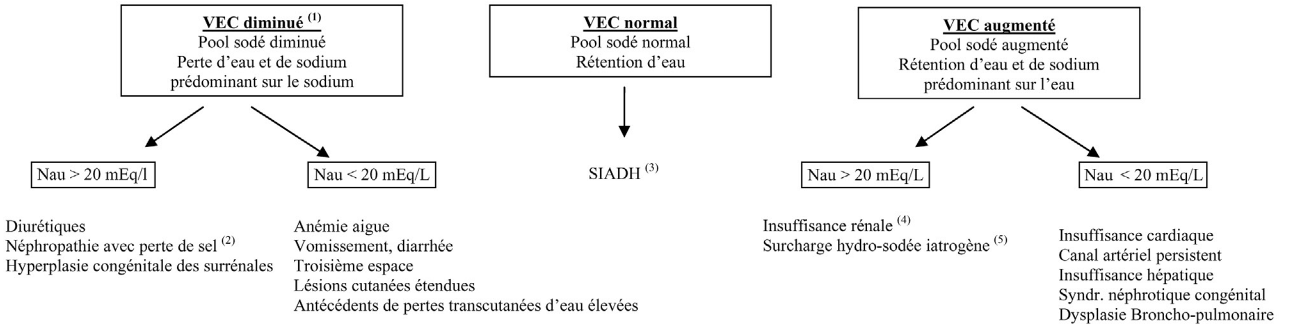
Patient stable : augmentation de l'apport potassique dans l'alimentation entérale ou parentérale.
Patient instable (avec K< 2 mEq/L) : Injection IV en 1 heure de Potassium Chlorure, 1 mEq/kg dilué pour une concentration maximale de 200 mEq/L

Figure 80.5

Hypokaliémie.
F. Bonsante, S. Lacobelli.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie (sodium sérique ≤ 130 mEq/L) est le reflet d'un excès d'eau - celui-ci pouvant survenir en présence d'un pool sodé réduit, normal ou augmenté – oud'une déplétion sodée primitive. En présence d'hyponatrémie il faut exclure les fausses hyponatrémies (secondaires à hyperlipidémie ou hyperprotidémie) et les hyponatrémies hypertoniques (secondaires à l'hyperglycémie). Le point crucial de la prise en charge de l'hyponatrémie repose sur l'évaluation du volume extracellulaire (VEC).



La déplétion sodée primitive est plus fréquente chez le prématuré de moins de 34 semaines, en raison des pertes sodées urinaires imputables à l'immaturité tubulaire. Ces pertes peuvent être accrues par l'utilisation de diurétiques. Un déficit relatif en sodium se produit dans la phase rapide de croissance de ces enfants en l'absence de supplémentation adéquate. Une cause rarissime d'hyponatrémie par déplétion primitive est le drainage externe d'une dilatation ventriculaire.

(1) Histoire de la maladie : clampage de cordon immédiat, perte de poids excessive, compensation inadéquate des pertes hydriques. L'augmentation de la tonicité et tout stimulus prolongé des barocepteurs (hypovolémie, douleur, gêne au retour veineux – pressions moyennes de ventilation élevées, syndrome d'épanchement gazeux pulmonaire) déclenchent une sécrétion « appropriée » d'ADH (Hormone Anti Diurétique – Arginine Vasopressine). Puisque le maintien de la volémie est physiologiquement prioritaire sur la défense de la tonicité, la sécrétion d'ADH va se traduire dans une clearance réduite d'eau libre qui va restaurer le volume extracellulaire au prix de la baisse de l'osmolalité plasmatique. Signes cliniques d'hypovolémie: hypotension artérielle, tachycardie. Ces symptômes peuvent toutefois être absents.

(2) Tubulopathies congénitales, levée d'obstacle, pyélonéphrites. Hypoaldostéronisme et pseudo-hypoaldostéronisme primitifs. Une hypertension artérielle peut être présente.

(3) Un véritable SIADH est exceptionnel chez le nouveau-né. Le diagnostic doit être posé si des urines non maximalement diluées et une natriurèse élevée sont documentées en présence d'hyponatrémie, normovolémie, tension artérielle normale et en l'absence d'altération de la fonction rénale, cardiaque, surrénalienne ou thyroïdienne. Les infections du SNC et la souffrance cérébrale sont souvent impliquées dans la survenue du SIADH néonatal.

(4) Histoire de la maladie: facteurs de risque pour insuffisance rénale. Oligurie, anurie. Augmentation de la créatinine plasmatique.

(5) Apports excédant la capacité d'excrétion hydro-sodée. L'hyponatrémie présente à la naissance (H0-H12) est le reflet de la natrémie maternelle. La perfusion de liquides hypotoniques à la mère avant l'accouchement peut entraîner une hyponatrémie de dilution chez le nouveau-né. L'abus maternel de diurétiques ou de laxatifs favorise l'hyponatrémie de déplétion.

L'hyponatrémie néonatale sévère avec symptômes neurologiques est rare et est contrôlée par l'infusion de soluté hypertonique ± diurétiques selon l'état du VEC.
Chez le patient stable et asymptomatique la natrémie doit être normalisée progressivement sur au moins 48-72 heures pour prévenir la myélinolyse centropontine.
La correction doit être d'autant plus lente (< 10 mEq/L/jour) que l'instauration de l'hyponatrémie a été progressive. Le traitement de toute hyponatrémie avec rétention d'eau prédominante repose sur la restriction des apports hydriques et peut bénéficier de l'ajout de diurétiques de l'anse. Si la rétention hydrique est secondaire à la stimulation prolongée de l'ADH par les barocepteurs, la pression artérielle centrale doit être restaurée (ceci peut nécessiter le recours à remplissage et agents inotropes).
La déplétion sodée chronique du prématuré doit être prévenue par des apports en sel suffisants (4 à 6 mEq/kg/jour) en sus des pertes additionnelles chez les moins de 32 semaines. Cette supplémentation débute dès la période faisant suite à la contraction postnatale du volume extracellulaire et le lait maternel doit être aussi fortifié en sodium. Pour les restantes causes d'hyponatrémie on renverra au traitement des pathologies spécifiques.

Figure 80.6

Hyponatrémie.

F. Bonsante, S. Lacobelli.

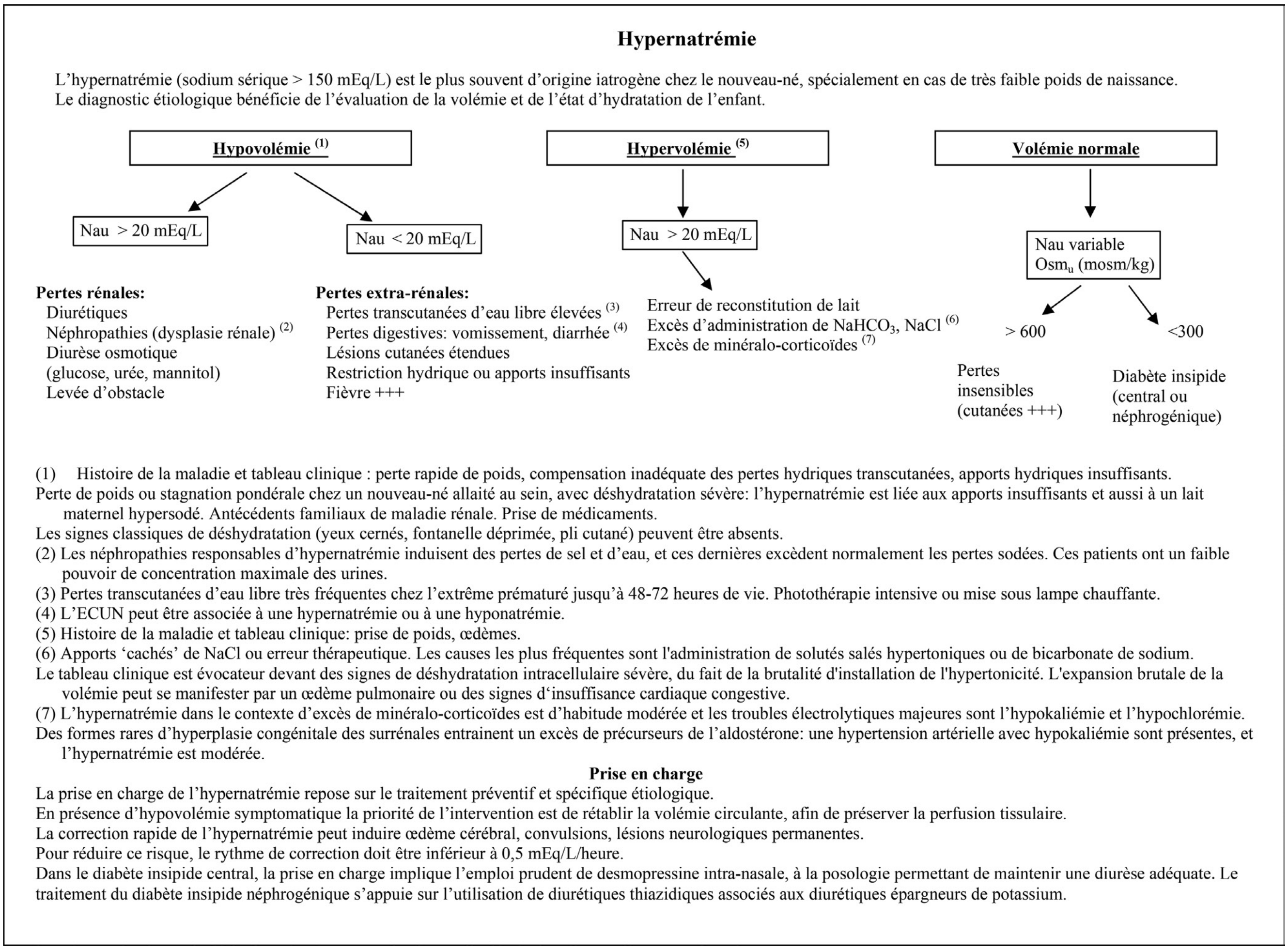


Figure 80.7

Hypernatrémie.

F. Bonsante, S. Lacobelli.

Pour en savoir plus

Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants – it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. PLoS One : 2013; 8, e72880.

Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, Martin D, Gouyon JB. The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. European journal of clinical nutrition 2011 ; 65 : 1088–93.

Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk : prematurity and chronic kidney diseases. Pediatrics 2013 ; 131 : 1168–79.

Guignard JP, Ali Uma S. Acute and chronic renal failure in the newborn infant. In : Buonocuore G, et al., editors. Neonatology. Italia: Springer ; 2012. p. 1027–39.

Iacobelli S, Gouyon JB. Médicaments et rein fœtal. In: Cochat P, Bérard E, editors. Progrès en Pédiatrie 30 - Néphrologie Pédiatrique. Paris : Doin ; 2011. p. 389–91.

Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. Curr Opin Pediatr 2012 ; 24 : 191–6.

Oh W, Guignard JP, Baumgart S, editors. Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology: Neonatology Quesions and Controversies (Consulting Editor : R.A. Polin). 2nd ed Philadelphia : Saunders Elsevier ; 2012. p. 377.

Chapitre 81

Hématurie en réanimation néonatale

E. Savajols, Denis S. Semama

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

L'hématurie se définit comme la présence de globules rouges dans les urines, que ces globules rouges soient visibles (macroscopique) ou non (microscopique) à l'œil nu. L'hématurie est considérée comme « **physiologique** » si le nombre d'hématies par ml d'urines fraîches est inférieur à 5000. Au-delà de 5 à 10 000 hématies par ml d'urines fraîches, on parlera d'hématurie **pathologique**.

L'hématurie en elle-même a peu de conséquences, dans la mesure où elle n'entraine que très exceptionnellement une spoliation sanguine significative. Elle peut cependant révéler ou accompagner en période néonatale certaines pathologies spécifiques potentiellement sévères qu'il conviendra de rechercher activement.

Sur le plan étiologique, la distinction est habituellement faite chez l'enfant plus grand entre hématurie d'origine **urologique** et hématurie d'origine **rénale** (**glomérulaire ou non)** en fonction de la couleur des urines, de la chronologie et de la durée de l'hématurie, des caractéristiques du sédiment urinaire et des signes cliniques accompagnateurs. Cette approche n'est pas pertinente en période néonatale dans la mesure où les étiologies rencontrées au cours de cette période demeurent très spécifiques.

Le diagnostic étiologique est dominé par la thrombose des veines rénales.

La démarche diagnostique

Le diagnostic positif

Les **bandelettes urinaires réactives** constituent une approche intéressante en termes de dépistage rapide de l'hématurie et se positivent à partir de 5000 hématies par ml environ. La coloration de la bandelette correspondant à une croix équivaut à une concentration comprise entre 5 et 20 000 hématies/ml. Au-delà de trois croix, cette concentration se situe plutôt aux alentours de 50 000 hématies/ml. Toutefois, le diagnostic de certitude de l'hématurie requiert un **examen cytologique des urines fraîches** dans la mesure où la quantification des hématies par la bandelette demeure imprécise. Il existe par ailleurs avec les bandelettes des causes de **faux positifs**, notamment en présence d'hypochlorite dans certaines solutions de désinfection.

À l'examen cytologique, lorsque la quantité d'hématies est comprise entre 5 et 10 000 hématies/ml d'urines fraîches, l'hématurie est qualifiée de **microscopique** et n'est habituellement pas visible à l'œil nu. À partir de 400 à 500 000 hématies/ml, l'hématurie est **macroscopique** et entraîne une coloration anormale des urines. Il faut souligner ici que la mesure du **compte d'Addis** (mesure de la quantité d'hématies en fonction du temps) n'apporte pas de précision supplémentaire et a n'a donc que peu d'utilité.

Le diagnostic différentiel

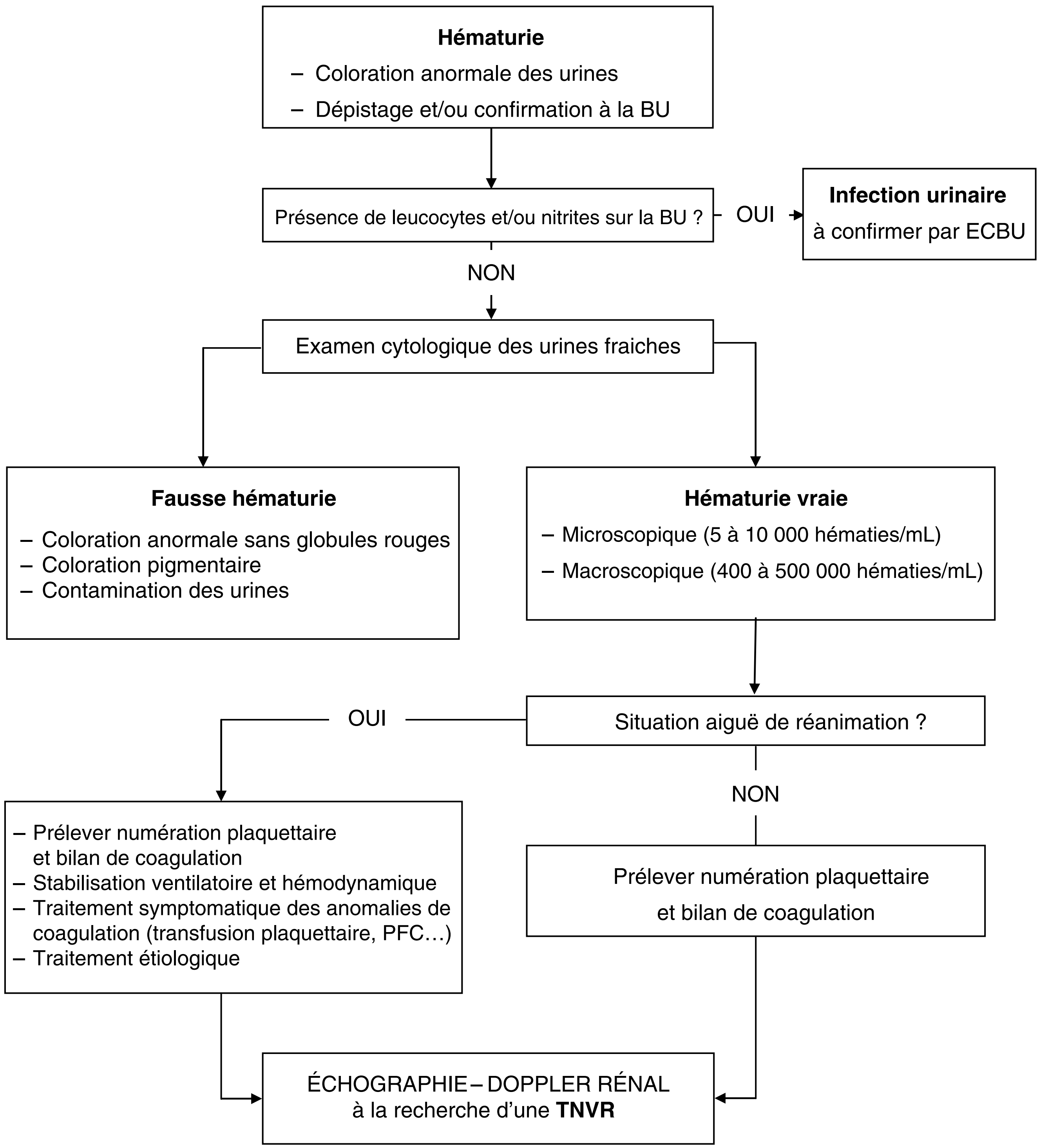
En cas d'hématurie au cours de la période néonatale, il conviendra en premier lieu d'éliminer les « **fausses** » hématuries. Il peut s'agir :

- d'une **coloration anormale d'urines** qui ne contiennent pas de globules rouges :
  - coloration d'origine **médicamenteuse** (povidone iodée, éosine, métronidazole, rifampicine, rifabutine, propofol, déféroxamine, beflavine, riboflavine, vitamine B12),
  - coloration par des **cristaux d'urate** à forte concentration, plus particulièrement au cours des premiers jours de vie. Les couches sont alors tachées en rose-orangé,
  - coloration anormale par **l'urobiline** dans le cadre d'une hémolyse intra-tissulaire ou, beaucoup plus rarement, par la **porphyrine** dans le cadre des porphyries ;
- d'une **coloration anormale des urines d'origine pigmentaire : hémoglobinurie** en cas d'hémolyse intravasculaire ; **myoglobinurie** en cas de rhabdomyolyse ;
- d'une **contamination des urines par un saignement d'origine génitale** (« crise génitale » chez le nouveau-né de sexe féminin) ou **anale** (fissure). Des **rectorragies** peuvent également tacher les couches ou contaminer un recueil par poche à urines et conduire à une impression erronée d'hématurie macroscopique.

Le diagnostic étiologique

Après avoir éliminé un **traumatisme** par sondage urinaire et une **infection urinaire** qui peut être dépistée par la présence de leucocytes et de nitrites à la bandelette urinaire réactive, il existe en période néonatale trois grands axes diagnostiques en présence d'une hématurie confirmée (figure 81.1) :

- la **thrombose des veines rénales** (TNVR) qui domine l'ensemble des étiologies ;
- le nouveau-né en situation aiguë de réanimation. L'hématurie s'inscrit alors dans le cadre plus large du **sepsis sévère** ou d'une **anoxie néonatale sévère**, lesquels entrainent une altération de la régulation physiologique du système de la coagulation ;
- les autres **causes plus rares** d'hématurie.



BU : bandelette urinaire
ECBU : examen cytobactériologique des urines
PFC : plasma frais congelé
TNVR : thrombose des veines rénales

Figure 81.1

Arbre décisionnel devant la découverte d'une hématurie en réanimation néonatale après élimination d'un traumatisme par sondage urinaire.

La thrombose des veines rénales (voir chapitre suivant)

Le **tableau clinique typique** de TNVR est celui d'un nouveau-né de sexe masculin présentant :

- une **hématurie** micro ou macroscopique associée à :
  - une **masse abdominale palpable**,
  - une **thrombocytopénie**.

Un de ces **trois signes cardinaux** est habituellement présent au diagnostic mais la **triade complète** n'est retrouvée que dans 13 à 22 % des cas selon les séries. À cette présentation typique peuvent s'associer une insuffisance rénale, une protéinurie, d'autres localisations emboliques et, plus rarement, une hypertension artérielle. Toutefois, la faible spécificité de ces éléments cliniques et biologiques rend indispensable la confirmation diagnostique par **l'échographie rénale couplée à l'analyse Doppler des veines rénales**.

La **prise en charge de la TNVR** à la phase aiguë est multidisciplinaire. Il n'existe pas actuellement de consensus. Les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians en 2012 ne permettent pas toujours de prendre une décision. Elles proposent l'algorithme suivant :

- en cas de TNVR unilatérale sans atteinte de la fonction rénale ni extension à la veine cave inférieure (VCI), deux options sont à considérer :
  - traitement symptomatique et surveillance radiologique avec recours à la dé-coagulation en cas d'extension de la thrombose,
  - dé-coagulation par héparines non fractionnées (HNF) ou par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à doses thérapeutiques pour une durée de six semaines à trois mois ;
- en cas de TNVR unilatérale avec extension à la VCI : dé-coagulation par HNF ou HBPM à doses thérapeutiques pour une durée de six semaines à trois mois ;
- en cas de TNVR bilatérale avec atteinte de la fonction rénale : considérer thrombolyse suivie de dé-coagulation par HNF ou HBPM à doses thérapeutiques.

Il n'existe cependant pas de recommandations en ce qui concerne les TNVR unilatérales avec fonction rénale altérée, ni pour la prise en charge des patients présentant une thrombophilie congénitale sous-jacente.

Les autres causes plus rares d'hématurie

Il existe, en dehors de la TNVR et du cadre plus général de l'enfant en situation aiguë de réanimation présentant une altération du système de coagulation, d'autres causes plus rares d'hématurie. Nous citerons ici, par ordre décroissant de fréquence, la **polykystose rénale autosomique dominante**, la **lithiase congénitale des voies urinaires**, les **causes tumorales** et les rares formes néonatales de **syndrome hémolytique et urémique**.

Pour en savoir plus

Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton, Ontario/Lewiston, NY : B.C. Decker, Inc ; 2000.

Besbas N, Gulhan B, Karpman D. et al. Neonatal onset atypical haemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab Pediatr Nephrol 2013 ; 28 : 155–8.

Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 380–8.

Chandra S, Verma R. Idiopathic congenital nonobstructive nephrolithiasis : a case report and review. J Perinatol 2004 ; 24 : 196–9.

Cremin BJ, Davey H, Oleszczuk-Raszke K. Neonatal renal venous thrombosis : sequential ultrasonic appearances. Clin Radiol 1991 ; 44 : 52–5.

El Beshlawy A, Alaraby I, Abou Hussein H, et al. Study of protein C, protein S, and antithrombin III newborn with sepsis. Pediatr Crit Care Med 2010 ; 11 : 52–9.

Elsaify WM. Neonatal renal vein thrombosis : grey-scale and Doppler ultrasonic features. Abdom Imaging 2009 ; 34 : 413e8.

Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines ; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 ; 141 : 53–70.

Lau KK, Stoffman JM, Williams S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. Pediatrics 2007 ; 120 : 1278–84.

Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis : report of a prospective Canadian and international registry. Pediatrics 1995 ; 96 : 939–43.

Shah A, Parashar K, English M. et al. Neonatal prostatic Rhabdomyosarcoma Pediatr Blood Cancer 2004 ; 43 : 275–7.

Chapitre 82

Thrombose néonatale des veines rénales

A. Garnier, S. Dauger

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Les thromboses des veines rénales (TNVR) représentent près de 20 % des accidents thrombo-emboliques néonatals. Bien que la mortalité des TNVR soit très faible, leur morbidité, essentiellement rénale, reste importante. L'absence d'étude pédiatrique de grande envergure rend difficile la mise en place de recommandations thérapeutiques robustes.

La physiopathologie

Les nouveau-nés ont une susceptibilité accrue aux accidents thrombotiques en raison d'une diminution des taux plasmatiques de multiples facteurs anticoagulants « naturels » tels que les protéines C et S (PC et PS), l'antithrombine III (ATIII) ou le plasminogène. De plus, le faible débit sanguin rénal néonatal peut expliquer la prédominance des TNVR dans les accidents thrombotiques.

La constitution d'une TNVR se fait généralement au sein des veines arquées ou inter-lobulaires avant de s'étendre de façon antérograde aux veines de plus gros calibre, puis à la veine cave inférieure (VCI).

De **multiples facteurs de risque** (FDR) sont retrouvés **chez près de 80 % des patients** :

- le diabète maternel ;
- la prématurité ;
- l'hypoxie néonatale ;
- les épisodes de déshydratation ;
- les infections materno-fœtales.

En revanche, les cathéters veineux centraux ne semblent pas augmenter le risque de TNVR. On devra aussi systématiquement rechercher des **anomalies constitutionnelles de l'hémostase** isolées chez la moitié des patients (mutation du facteur V Leiden, mutation *G20210A* du facteur II ou des déficits constitutionnels en PC, PS ou ATIII), **bien que rarement identifiées comme FDR indépendants**. Finalement, c'est plutôt la coexistence d'un terrain néonatal favorisant et de FDR qui explique la survenue des TNVR.

La présentation clinique

La majorité des TNVR sont diagnostiquées **dans les premiers jours de vie** (deux tiers de diagnostic avant J 3 dans une série récente). Néanmoins, des révélations plus tardives ou la survenue anténatale de TNVR ont été décrites. Les TNVR affectent plus souvent les **garçons** sans explication physiopathologique formelle. La majorité des TNVR sont **unilatérales** (70 %) avec une **prédominance gauche**. Une **extension à la VCI** est retrouvée dans près de la moitié des cas et une **hémorragie surrénalienne homolatérale** dans plus de 10 % des cas.

Les signes cardinaux de la TNVR (chapitre 81) sont : **l'hématurie macro ou microscopique, la présence d'un contact lombaire et la thrombopénie**. L'un de ces signes est quasiment toujours retrouvé à la phase initiale d'une TNVR, mais l'association des trois signes est devenue rare, probablement du fait d'un diagnostic plus précoce. Une **hypertension artérielle ou une insuffisance rénale oligo-anurique** peuvent aussi être présentes dès la phase initiale.

L'imagerie

Une **échographie Doppler rénale**, devenue la technique d'imagerie de référence, devra être réalisée systématiquement devant toute suspicion de TNVR. L'échographie permettra de :

- diagnostiquer la thrombose veineuse ;
- d'évaluer son extension ;
- de rechercher une hémorragie surrénalienne associée.

Les données échographiques dépendent du délai de réalisation de l'examen par rapport au début de la TNVR.

- Dans la première semaine (figure 82.1) :
  - le rein est augmenté de taille et globuleux ;
  - avec un parenchyme globalement hyperéchogène ;
  - des stries hyperéchogènes correspondant à la thrombose des veines arquées et interlobulaires peuvent être notées précocement.
- Dans la deuxième semaine :
  - le rein est toujours de taille augmentée ;
  - l'aspect de son parenchyme devient hétérogène avec la coexistence de plages hyper et hypoéchogènes correspondant respectivement à des remaniements hémorragiques et œdémateux.

  À ce stade, le thrombus peut être visualisé dans la veine rénale ou dans la VCI.
- À distance :
  - le rein reprend une taille normale ou devient atrophique ;
  - des calcifications séquellaires peuvent être visualisées au sein du parenchyme rénal ou dans les vaisseaux.

L'examen Doppler est un élément essentiel du diagnostic de TNVR. À un stade précoce, il peut permettre de visualiser la diminution ou l'absence de flux rénal

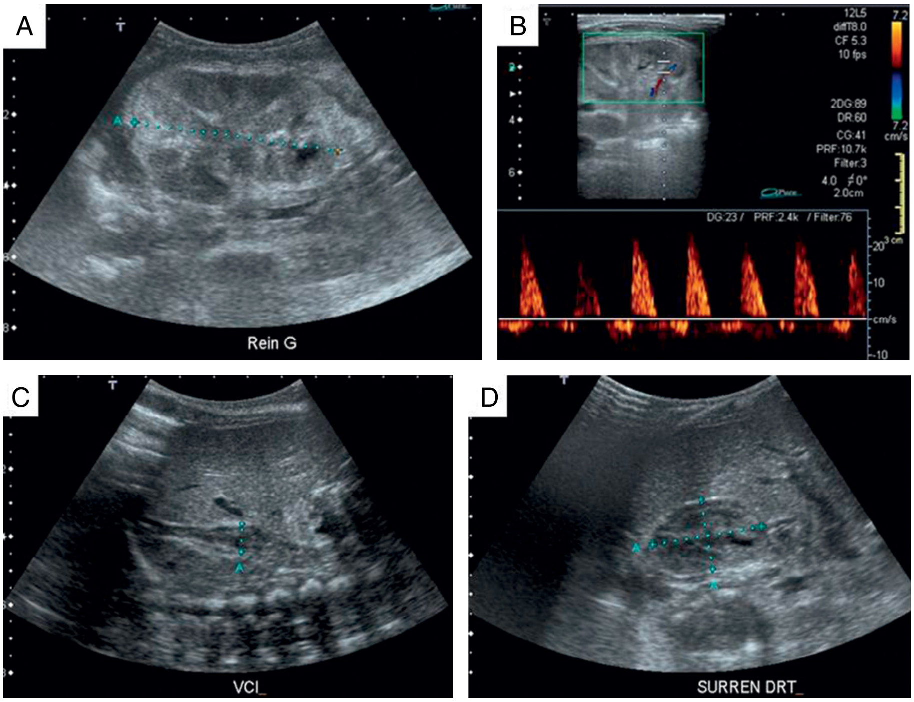


Figure 82.1

Échographie rénale et Doppler d'un nouveau-né d'un jour de vie présentant une TNVR bilatérale.
[A] Gros rein gauche (60 mm de grand axe), d'écho-structure globalement hétérogène avec des plages hypoéchogènes et une dédifférenciation corticomédullaire.
[B] Doppler couleur du rein gauche montrant un reverse-flow sur les artères rénales intra-parenchymateuses.
[C] Thrombose de toute la veine cave inférieure (VCI) remontant jusqu'à 15 mm de l'oreillette droite.
[D] Grosse surrénale droite (32 × 18 mm) présentant des zones anéchogènes centrales évoquant une hémorragie.

veineux. Il retrouve surtout une augmentation des index de résistance artériels pouvant aller jusqu'à une inversion du flux diastolique (*reverse-flow*).

Une **échographie transfontanellaire** devra toujours être effectuée en cas de diagnostic de TNVR. En effet, l'existence d'une hémorragie intracérébrale pourrait être une contre-indication à la mise en place d'un traitement anticoagulant.

Le traitement

Exception faite des recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) sur le traitement des thromboses en pédiatrie, il n'existe aucun consensus relatif au traitement des TNVR. Les données de la littérature, constituées de cas cliniques ou de petites séries rétrospectives, sont conflictuelles et ne permettent pas de conclure de façon formelle à l'efficacité d'un traitement anticoagulant dans les TNVR. Notre groupe avait ainsi colligé 343 cas publiés de TNVR sans pouvoir en tirer de conclusion sur l'efficacité à court ou moyen terme d'une anti-coagulation. Certains auteurs décrivaient de façon rétrospective une incidence moindre d'atrophie rénale séquellaire chez des patients ayant reçu une anti-coagulation. Mais ces données ont par la suite été contredites par d'autres études rétrospectives ne dépassant que rarement les 30 patients.

La décision d'instituer ou non un traitement reposera donc sur la présence de facteurs de mauvais pronostic reconnus tels que :

- l'extension de la TNVR à la VCI ;
- son caractère bilatéral ;
- l'existence d'une insuffisance rénale ;
- la présence de FDR de thrombophilie.

Lorsqu'un traitement est décidé, il sera le plus souvent fondé sur une héparinothérapie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou héparine non fractionnée (HNF) (tableau 82.1). De plus en plus pratiquées dans les accidents thrombotiques en pédiatrie, les HBPM peuvent être utilisées dans les TNVR en tenant compte des augmentations posologiques nécessaires à cet âge. Néanmoins, l'usage des HBPM ne peut pas encore être formellement recommandé dans le cas particulier du nouveau-né prématuré par manque de données pharmacologiques dans cette population. Par ailleurs, certaines équipes ont rapporté l'utilisation d'un traitement fibrinolytique initial dans les formes

Tableau 82.1 Propositions thérapeutiques concernant les principales situations rencontrées en cas de TNVR d'après les recommandations internationales.

Type de TNVR	Traitement proposé*	Durée et surveillance
TNVR unilatérale sans atteinte de la VCI	– **Abstention** thérapeutique **ou** – **HBPM** (150 UI/kg par 12 heures) **ou** – **HNF** (28 UI/kg par heure après DC de 75 UI/kg sur 10 min)	– Surveillance **clinique** rapprochée systématique – Surveillance **biologique** de chaque traitement suivant les recommandations – Surveillance **échographique** très régulière, dont la fréquence est à adapter à l'évolution. – six semaines à trois mois de traitement
TNVR unilatérale avec atteinte de la VCI	– **HBPM** (150 UI/kg par 12 heures) **ou** – **HNF** (28 UI/kg par heure après DC de 75 UI/kg sur 10 min)	
TNVR bilatérale avec insuffisance rénale	– Discuter la **thrombolyse** avant l'anti-coagulation (rtPA : 0,5 mg/kg par heure durant 6 h, si fibrinogène > 1 g/l et plaquettes > 100 000/mm^3) **et/ou** – **HBPM** (150 UI/kg par 12 heures) ou – **HNF** (28 UI/kg par heure après DC de 75 UI/kg sur 10 min)	

* Ces propositions thérapeutiques et tout particulièrement les doses sont à revérifier systématiquement dans la publication originale en accès libre et mise à jour tous les quatre ans. Ces médicaments à risques, très peu utilisés en néonatologie, doivent systématiquement bénéficier d'une double vérification médicale et infirmière lors de leur prescription.
TNVR : thrombose néonatale des veines rénales ; VCI : veine cave inférieure ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire (ici Lovenox®) ; HNF : héparine non fractionnée ; DC : dose de charge ; rTPA : activateur recombinant du plasminogène tissulaire.
Monagle et al. Chest 2012.

les plus sévères de TNVR (atteinte bilatérale étendue à la VCI, pronostic vital engagé). Les molécules recommandées à ce jour sont les activateurs tissulaires du plasminogène recombinant. Les données publiées ne permettent pas, là non plus, d'affirmer la supériorité de ce traitement sur l'héparinothérapie.

Les recommandations de l'ACCP (voir chapitre 81) qui ne couvrent pas toutes les situations possibles de TNVR ne permettent pas toujours aux cliniciens de prendre la meilleure décision thérapeutique. Il reste évidemment la possibilité de contacter des équipes pédiatriques multidisciplinaires qui comprennent néonatologistes ou réanimateurs, néphrologues et spécialistes de l'hémostase ayant l'expérience des TNVR pour discuter au cas par cas des modalités thérapeutiques les plus appropriées.

Le suivi à long terme

Après une phase initiale de récupération apparemment complète, des séquelles rénales telles que l'atrophie du ou des rein(s) atteint(s) et/ou une hypertension artérielle et/ou une insuffisance rénale chronique peuvent se développer. Il semblerait que ces séquelles puissent concerner plus de la moitié des patients ayant présenté une TNVR. Il est donc impératif de mettre en place un **suivi néphrologique pour tous ces patients avec mesure de la pression artérielle, évaluation de la filtration glomérulaire, recherche de protéinurie et bien sûr évaluation échographique.** En effet, l'échographie permettra d'évaluer le degré d'atrophie du ou des rein(s) atteint(s). Elle permettra également d'évaluer l'hypertrophie compensatrice du rein controlatéral. Une attention particulière devra être portée sur les patients qui présentent des FDR de thrombophilie. En effet, ces patients doivent être considérés comme à risque de récidive d'événements thrombotiques, en particulier au moment de la puberté.

Conclusion

Les TNVR restent une pathologie rare toujours grevée d'une morbidité rénale élevée. Le rôle favorisant des anomalies constitutionnelles de l'hémostase devra être exploré de façon systématique. Compte tenu de la rareté de cette affection et de l'absence de recommandations thérapeutiques formelles, le traitement mérite d'être discuté de manière multidisciplinaire, au mieux avec les équipes en ayant une petite expérience. Quel que soit le traitement entrepris, un suivi néphrologique est fondamental.

Pour en savoir plus

Dauger S, Michot C, Garnier A, et al. Neonatal renal venous thrombosis in 2008. Archives de Pédiatrie 2009 ; 16:132–41.

Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines ; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 ; 141 : 53–70.

Lau KK, Stoffman JM, Williams S, et al. Neonatal renal vein thrombosis : review of the English-language literature between 1992 and 2006. Pediatrics 2007 ; 120 : e1278–1284.

Monagle P, Chan A, Goldenberg N, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. Chest 2012 ; 141 : e737–801.

Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis : report of a prospective Canadian an international registry. Pediatrics 1995 ; 96 : 939–43.

Winyard PJ, Bharucha T, De Bruyn R, et al. Perinatal renal venous thrombosis : presenting renal length predicts outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006 ; 9 : 273–8.

Chapitre 83

Pathologies rénales menaçantes en période néonatale : tubulopathies et syndrome néphrotique congénital

T. Ulinski

PLAN DU CHAPITRE

Les tubulopathies

Le syndrome de Bartter

Le syndrome de Bartter est secondaire à des anomalies tubulaires avec une transmission autosomique récessive et caractérisé par une perte de sodium, chlore et potassium qui entraine une **hypokaliémie**, une **hypochlorémie**, une **alcalose métabolique** et une **hyperréninémie à tension artérielle normale**.

Le diagnostic étiologique

Il s'agit soit d'une anomalie du cotransporteur Na-K-2Cl, soit d'une anomalie du canal potassique dans la branche ascendante large de l'anse de Henle (encadré 83.1 pour les formes cliniques). La conséquence est l'arrivée d'une grande quantité d'urine chargée en Na, Cl et K dans les parties distales du néphron où seulement une petite partie du sodium est réabsorbée et le potassium secrété. Le résultat est une alcalose métabolique hypokaliémique avec déshydratation extracellulaire suite aux pertes de sodium.

L'hypokaliémie, la déshydratation et des taux élevés d'angiotensine-2 augmentent la synthèse intra-rénale de prostaglandine E2, ce qui inhibe la réabsorption du Na-Cl dans la branche ascendante de l'anse de Henle. Ceci aboutit à un cercle vicieux.

ENCADRÉ 83.1 Formes cliniques du syndrome de Bartter

Il existe des formes familiales (autosomiques récessives) et sporadiques et plusieurs variantes cliniques :

- **Syndrome de Bartter néonatal (type I et type II).**

Il existe deux génotypes. Type I : mutation du gène codant pour le transporteur Na-K-2Cl (*NKCC2*; locus SLC12A1, 15q15-21). Type II : mutations dans le gène *ROMK* (locus KCNJ1, 11q24-25). Ce dernier type est le résultat d'une déficience de recyclage du potassium de la cellule dans le tubule ce qui inhibe le cotransporteur Na-K-2Cl.

- **Syndrome de Bartter classique (type III).**

L'anomalie sous-jacente est une mutation dans le gène codant pour le canal chlore (locus 1p36). L'impossibilité de sortir de la cellule entraine une inhibition du cotransporteur Na-K-2Cl.

- **Syndrome de Bartter néonatal avec surdité (type IV).**

Il s'agit d'une mutation du gène BSND codant pour la barttine qui est nécessaire pour l'insertion du canal Cl-K dans la membrane cellulaire. Au niveau de la *scala media* de l'oreille interne, des cellules sécrètent du potassium pour la production d'une endolymphe à haute concentration ionique. Ceci est la cause de la surdité qui est retrouvée systématiquement dans cette forme de syndrome de Bartter.

- **Syndrome de Bartter néonatal avec surdité (type V).**

Il s'agit d'une atteinte de deux gènes codant pour les sous-unités (ClC-Ka and ClC-Kb) du canal chlore.

Des patients atteints de syndrome de Bartter peuvent aussi avoir une hypomagnésémie. Néanmoins l'hypomagnésémie est constante dans le syndrome de Gitelman. Le mécanisme physiopathologique responsable de l'excrétion excessive de magnésium n'est toujours pas connu.

Relation génotype-phénotype des syndromes de Bartter et Gitelman.

Type génétique	Gène responsable	Type clinique
Bartter type I	*NKCC2*	Néonatale
Bartter type II	*ROMK*	Néonatale
Bartter type III	*CLCNKB*	Classique
Bartter type IV	*BSND*	Néonatale avec surdité
Bartter type V	*CLCNKB and CLCNKA*	Néonatale avec surdité
Syndrome de Gitelman	*NCCT*	Syndrome de Gitelman

La physiopathologie

Les pertes urinaires de chlore et de sodium entrainent une activation du système rénine-angiotensine avec potentiellement une hypertrophie de l'appareil juxta-glomérulaire à moyen et long terme. L'angiotensine II est nécessaire pour prévenir une hypotension artérielle et augmente directement l'absorption de sodium au niveau du tubule proximal.

La vasoconstriction et le déficit en potassium stimulent la synthèse de prostaglandine E vasodilatatrice ce qui entraine une inhibition de la croissance staturale.

L'hyperaldostéronisme secondaire aggrave les pertes de potassium et entraine une hypocitraturie qui augmente le risque de lithiases. De grandes quantités de sodium arrivent dans le tubule distal et sont partiellement réabsorbées par un mécanisme complexe qui favorise l'excrétion de calcium dans l'urine, ce qui expose à un risque lithiasique majeur.

On peut se rappeler des caractéristiques du syndrome de Bartter car elles ressemblent à ce qui est observé lors d'une consommation excessive de furosémide (qui cible le cotransporteur Na-K-2Cl).

L'épidémiologie

Le syndrome de Bartter est rare. En Suède, la prévalence est de 1,2 cas pour un million d'habitants. Au Koweït, la prévalence est plus élevée avec 1,7 cas pour 100 000 personnes.

Le syndrome de Bartter néonatal : présentation clinique

Un **polyhydramnios** suite à une polyurie fœtale est diagnostiqué vers les 24e-30e semaines d'aménorrhée (SA). Le liquide amniotique contient une concentration de chlore excessive. **L'accouchement est souvent prématuré**. Le nouveau-né a une **polyurie massive** (12–50 ml/kg par heure).

Les premiers jours de vie sont caractérisés par des pertes de volume, une **déshydratation sévère et des troubles de déglutition qui mettent en danger le pronostic vital**. Une **supplémentation en potassium** (10–15 mmol/kg par jour) et **en sodium** (10–15 mmol/kg par jour) doit rapidement être mise en place. Celle-ci doit être individuellement adaptée à l'aide du ionogramme sanguin deux fois par jour au début de la prise en charge.

Les patients sont minces/maigres avec une masse musculaire réduite et leur visage est souvent triangulaire avec un front proéminent. La pression artérielle est habituellement normale. Les symptômes sont polyurie, polydipsie, vomissement, constipation, appétence pour le sel, déshydratation facile, troubles de déglutition, retard de croissance longitudinale, néphrocalcinose et très rarement insuffisance rénale.

Même si la pathologie nécessite une prise en charge attentive en fonction de la gravité de la dysfonction du canal atteint, le pronostic est bon avec une vie quasi normale pour la plupart des patients.

Les troubles de concentration urinaire

Il en existe deux types : le diabète insipide central par déficit de la sécrétion d'ADH et le diabète insipide rénal (déficit en récepteur de l'ADH ou d'aquaporine ou dysplasie tubulaire).

Nous ne traiterons ici que des troubles de concentration urinaire associés avec une dysplasie rénale.

Dans les premières années de vie des enfants avec une dysplasie rénale bilatérale, le problème clinique le plus marqué est l'**incapacité de concentrer les urines**. La dysplasie rénale n'entraine pas seulement une réduction du nombre de néphrons, mais aussi un dysfonctionnement tubulaire. Chaque glomérule hyper-filtre et le tubule (même dysplasique) doit gérer de grandes quantités d'eau et de soluté. Ceci aboutit à une hyperdiurèse. Le rein perd ainsi sa capacité à maintenir une homéostasie.

En période néonatale et au cours des deux premières années de vie, les enfants atteints d'hypo-dysplasie rénale nécessitent souvent un apport supplémentaire en eau surtout la nuit, parfois par sonde nasogastrique ou gastrostomie. Ils ont un **syndrome polyuro-polydipsique**.

Le spectre des hypo-dysplasies rénales est très large. La fonction rénale et la fonction tubulaire peuvent être normales pendant l'enfance, mais dans des formes plus sévères, une insuffisance rénale sévère avec une filtration glomérulaire < 10 ml/min/1,73 m^2 peut être présente dès la naissance. Une épuration extrarénale n'est souvent pas nécessaire si la diurèse est conservée (ce qui est le cas dans la très grande majorité des cas « grâce » à la tubulopathie) et si l'apport calorique est suffisant pour induire et maintenir un anabolisme.

L'hyper-filtration des glomérules restants entraine souvent une amélioration de la fonction rénale au cours des premières années suivies de plusieurs années de stabilité avant que les lésions induites par l'hyper-filtration glomérulaire accentuent la protéinurie et l'insuffisance rénale nécessitant par la suite un programme dialyse-transplantation.

L'utilisation des médicaments bloquant le système rénine-angiotensine (IEC et ARA2) afin de réduire la progression des lésions d'hyper-filtration est une option thérapeutique moderne, mais ces substances ne sont pas indiquées dans la première année de vie. Leur utilisation doit être soigneusement réfléchie en fonction de la balance bénéfice-risque propre à chaque patient.

Le syndrome néphrotique congénital

Le syndrome néphrotique congénital le plus **fréquent** (1/10 000 naissances) est le **syndrome néphrotique finlandais**. Il est caractérisé par une fuite protidique qui **débute pendant la vie fœtale.** Les symptômes présents à la naissance sont en rapport avec la carence protidique. Les enfants atteints sont **prématurés dans plus de 80 % des cas**, avec un **petit poids de naissance**, en moyenne de 2600 g. Le **placenta est augmenté de volume** et pèse plus de 25 % du poids de naissance. Histologiquement, on note des dilatations des tubes alors que les glomérules sont initialement normaux ou peu modifiés. Les diagnostics différentiels sont résumés dans l'encadré 83.2.

La transmission est autosomique récessive et le gène NPHS1 est localisé sur le chromosome 19. Plusieurs mutations ont été identifiées, dont deux prédominent dans la population finlandaise, une cinquantaine de mutations ont

ENCADRÉ 83.2 Pathologies responsables de syndrome néphrotique congénital

Syndrome néphrotique primaire
Mutation de néphrine [*NPHS1*, finlandais]
Mutation de podocine (*NPHS2*)
Mutation de podocine *WT1* (Denys-Drash)
Mutation de podocine *LamB2* (syndrome de Pierson)
Mutation de *PLCE1*
Mutation de *LMX1B* (nail-patella syndrome)
Mutation *LamB3* (epidermolyse bulleuse de Herlitz)
Cytopathie mitochondriale
Syndrome de Galloway-Mowat (microcéphalie)
Syndrome néphrotique secondaire
Syphilis congénital
Toxoplasmose, malaria
Cytomégalovirus, rubéole, hépatite B, VIH
Lupus érythémateux maternel
Auto-anticorps contre endopeptidase neutre

ENCADRÉ 83.3 Prise en charge générale des nouveau-nés avec SNC

Perfusions albumine 20 % (3–4 g/kg/jour)
Régime hypercalorique (130 kcal/kg/jour)
Supplémentation protéique (4 g/kg/jour)
Supplémentation en lipids
Vitamines A, D, E et hydrosolubles
Supplémentation en calcium et magnésium
L-Thyroxine
Anti-coagulation (AVK)
Antibiotiques parentérales si suspicion d'infection bactérienne

été identifiées en dehors de la Finlande. Un diagnostic anténatal est possible.

Le syndrome néphrotique débute précocement **dès la 15e semaine de gestation entrainant un taux d'alphafœtoprotéine (AFP) très augmenté, multiplié par dix dans le liquide amniotique et une augmentation parallèle, de moindre degré, du taux d'AFP dans le plasma de la mère**. Ces anomalies permettent un diagnostic anténatal dans les familles à risque. Néanmoins, les fœtus porteurs de mutations hétérozygotes du gène NPHS1 peuvent aussi avoir des valeurs augmentées d'AFP conduisant à un diagnostic faussement positif.

L'identification du gène permet maintenant un diagnostic anténatal, soit par des études de liaison dans les familles informatives, soit lorsque la mutation du gène responsable de la maladie a été identifiée chez un enfant atteint dans la même famille, par l'analyse du gène sur une biopsie de trophoblaste.

S'il n'existe pas d'autres cas avec une mutation identifiée dans la même famille un diagnostic prénatal est très difficile parce que le séquençage de *NPHS1* avec 29 exons (ou *NPHS2* avec huit exons) prend beaucoup de temps. Ceci n'est quasiment jamais possible étant donné le peu de temps disponible pour une décision éventuelle d'interruption médicale de grossesse.

Le syndrome néphrotique est **sévère, résistant à la corticothérapie et aux traitements immunosuppresseurs et évolue vers l'insuffisance rénale**. Les complications infectieuses et nutritionnelles sont fréquentes en raison de l'importance de la fuite protidique. La prise en charge (encadré 83.3) est complexe et nécessite un centre expérimenté. Un programme de dialyse-transplantation est envisagé chez ces enfants. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale.

Pour en savoir plus

Conley S. Congenital Kidney Diseases 2012 ; http://cybernephrology.ualberta.ca/nephkids/congdiseases.htm.

Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 2121–8.

Landau D. Potassium-related inherited tubulopathies. Cell Mol Life Sci 2006 ; 63 : 1962–8.

Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004 ; 19 : 1313–8.

Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis : a review of Gitelman and Bartter syndromes. Am J Med Sci 2001 ; 322 : 316–32.

Chapitre 84

Principales uropathies à manifestations sévères en période néonatale

R. Besson, R.H. Priso, E. Aubry, D. Sharma

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Les uropathies peuvent être à l'origine de la prise en charge d'un nouveau-né en service de réanimation ou de soins intensifs, **soit lorsque l'uropathie entre dans le cadre d'un syndrome polymalformatif**, ou lorsqu'elle est associée à une grande prématurité, **soit lorsque s'y associe une insuffisance rénale**.

L'insuffisance rénale peut être secondaire, ou aggravée par une uropathie entrainant un défaut d'écoulement des urines. Peuvent s'y associer une dysplasie rénale, une uropathie obstructive homolatérale ou controlatérale. Cette uropathie peut être également non obstructive (par exemple dans le cadre d'un reflux de haut grade). Ces différentes causes peuvent être aggravées par une infection urinaire favorisée par la stase des urines. Un cas particulier est l'infection fungique qui peut entraîner par elle-même une obstruction.

Les pathologies urinaires en cause sont plus souvent un défaut d'écoulement des urines bilatéral ou unilatéral sur rein unique. Elles peuvent être en rapport avec :

- des valves de l'urètre postérieur;
- une urétérocèle extra-vésicale;
- un syndrome de jonction pyélo-urétéral ou un méga-uretère bilatéral;
- enfin des reflux de haut grade associés à des anomalies de la vidange vésicale;
- un cas particulier et rare, le syndrome microcolon mégavessie où la stagnation des urines est en rapport avec un défaut de contraction du détrusor.

Le diagnostic des uropathies

Les uropathies malformatives sont diagnostiquées le plus souvent en cours de grossesse (figure 84.1), lors d'une des trois échographies obligatoires, au premier, deuxième et troisième trimestre. Il s'agit le plus souvent d'une dilatation des voies excrétrices, parfois d'une dysplasie multikystique unilatérale, d'une agénésie rénale unilatérale, ou de petits reins. Toute la difficulté, dans ces cas, sera d'apprécier le retentissement des anomalies constatées sur le développement du rein et surtout les conséquences postnatales, et de déterminer quel enfant est à risque de nécessiter des soins intensifs et/ou un acte chirurgical en période néonatale (tableau 84.1).

La deuxième cause de diagnostic lorsque celui-ci n'a pas été posé en anténatal est l'infection urinaire. Il s'agit le plus souvent de grossesses non suivies ou de reflux vésico-urétéraux qui entraînent peu ou pas de signes échographiques.

Le traitement chirurgical

En urgence, va se poser la question du drainage des urines, soit par montée de sonde (sonde vésicale ou urétérale), soit par mise en place d'une pyélostomie. Un geste endoscopique peut être aussi effectué : résection endoscopique de valves de l'urètre postérieur ou ponction d'une urétérocèle.

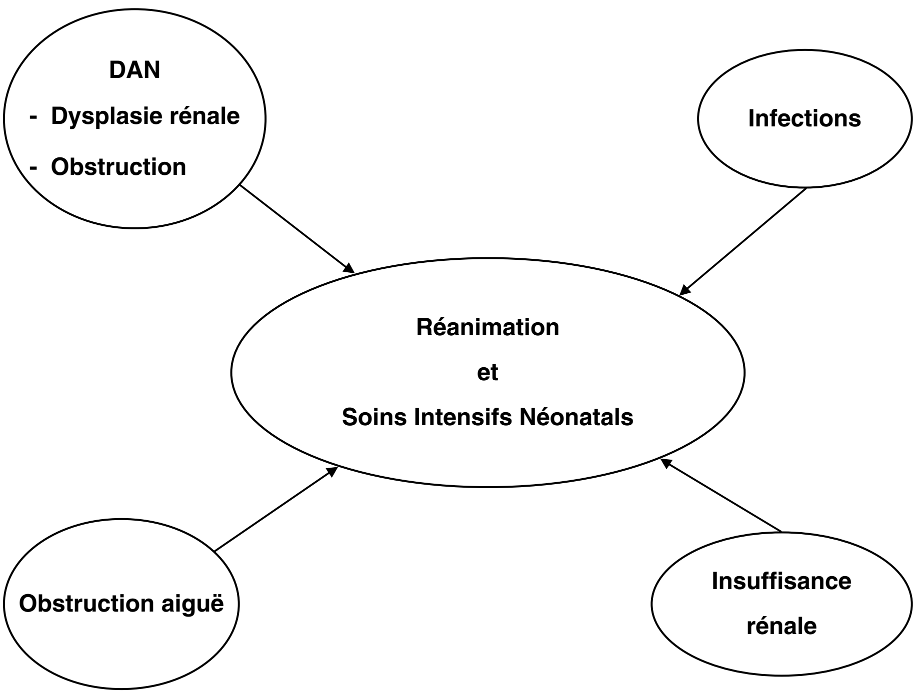


Figure 84.1

Mode de diagnostic des uropathies et orientations.

Tableau 84.1 Protocole de prise en charge des uropathies de diagnostic anténatal.
Exemple du Nord – Pas de Calais.

	Anténatal		Naissance		Postnatal			Suivi
	CPDPN	Consultation DAN	Accouchement		Écho J0–J1	Écho <j3–J5	Cysto J1–J5	6 à 8 semaines Cs Urologie Pédiatrique
			Niveau III	Proximité				
Dilatation pyélique								
1. Unilatérale								
10–15 mn				✓		✓		
> 15 mn	✓	✓	±	±		✓		✓
2. Bilatérale								
1 > 15 mn	✓	✓	✓		✓		✓	✓
3. Si dilatation urétérale	✓						±	✓
Duplication	✓	✓	±	±		✓		✓
Urétérocèle	✓	✓	✓		✓		✓	✓
Vessie – méga – non vue – épaisse – récessus	✓	✓	✓		✓		✓	✓
Anomalie Rénale taille- nombre- kyste- localisation-DRMK	✓	nephro						
Néphromégalie/ échogénicité	✓	nephro				✓		
Reins + Σ polymalformatif	✓	✓	✓		✓			✓
Cloaque Exstrophie	✓	✓	✓		✓			✓
DRMK > ligne médiane	✓	✓	✓		✓	✓		✓

CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ; DRMK : dysplasie rénale multikystique

Des gestes de chirurgie ouverte peuvent être réalisés à type de dérivation (urétérostomie), ou exceptionnellement des gestes de reconstruction ont pu être proposés en période néonatale. Mais, le plus souvent, la question sera la suivante : existe-t-il des hautes pressions dans les voies urinaires et comment permettre le meilleur écoulement des urines afin d'être dans les meilleures conditions pour traiter une infection et de permettre la mise en place du gradient cortico-médullaire ?

Pour en savoir plus

Besson R, Ngoc BT, Laboure S, Debeugny P. Incidence of urinary tract infection in neonates with antenatally diagnosed ureteroceles. Eur J Pediatr Surg 2000 ; 10 : 111–3.

Castagnetti M, Cimador M, Sergio M, et al. Double-J stent insertion across vesico-ureteral jonction. Is it a valuable initial approach in neonates and infants with severe primary non refluxing megauretere ? Urology 2006 ; 68 : 875–6.

Hari P, Srivastava A, Gupta AK, Srivastava RN. Pediatr Nephrol 1997 ; 11 : 497–8.

Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. Pediatrics 2006 ; 118 : 586–93.

Noe HM, Jerkins GR. Oliguria and renal failure following decompression of the bladder in children with posterior urethral vaves. J Urol 1983 ; 129 : 595–7.

Chapitre 85

Techniques d'épuration extrarénale en réanimation

A. Lahoche Manucci

PLAN DU CHAPITRE

De nombreuses techniques d'épuration extrarénale (EER) sont possibles chez le nouveau-né mais on retiendra trois techniques fréquemment utilisées :

- la **dialyse péritonéale** est une technique simple, facilement réalisable chez le nouveau-né même de très petit poids;
- l'**hémodialyse intermittente** et l'**hémodiafiltration continue** demandent du matériel adapté et une bonne connaissance de la technique.

Les indications

- **L'insuffisance rénale aiguë** (IRA, chapitre 80) est la principale indication de l'épuration extrarénale chez le nouveau-né et les troubles métaboliques secondaires. De nombreuses définitions de l'IRA ont été publiées dans la littérature mais on retiendra les critères de la classification RIFLE modifiée, parue en 2007, qui associent une augmentation significative de la créatinine (> 50 %) et une diminution de la diurèse (< 0,5 à 1 ml/kg par heure). C'est souvent l'hyperkaliémie, l'acidose et la surcharge hydro-sodée qui font poser l'indication de la dialyse.
- La **surcharge hydro-sodée** peut, seule, faire poser l'indication d'une épuration extrarénale comme après une chirurgie cardiaque, le branchement d'une ECMO ou un sepsis sévère ayant nécessité un remplissage important.
- Les **troubles métaboliques isolés** comme l'hypercalcémie sont une indication d'EER quand ils sont menaçants (risque d'arrêt cardiaque).
- **L'hyperammoniémie néonatale révélant un trouble du métabolisme** (anomalie du cycle de l'urée, acidurie organique) est une indication d'EER en urgence.

Les techniques

Le choix de la technique d'épuration sera surtout celui de l'équipe du fait de la connaissance de celle-ci et de l'accès à un matériel adapté au poids de l'enfant.

La dialyse péritonéale compte quelques contre-indications comme une chirurgie abdominale très récente, une entérocolite ulcéro-nécrosante évolutive ou une hernie diaphragmatique.

Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'hémodiafiltration, mais des difficultés techniques comme la taille des cathéters chez les nouveau-nés de très petit poids peuvent limiter l'indication. On préférera l'hémodiafiltration continue à la dialyse intermittente en cas d'hypotension sévère. Dans l'hyperammoniémie néonatale, l'hémodiafiltration continue est plus efficace que la dialyse péritonéale.

La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est une technique simple. Elle requiert la pose chirurgicale d'un cathéter souple de type « Tenckhoff » 31 cm (un ou deux cuff) dans le cul de sac de Douglas (figure 85.1). Pour un fonctionnement optimal, le cathéter doit être posé en para-ombilical. Il est fixé à l'aponévrose des grands droits après une éventuelle omentectomie partielle. L'extrémité du cathéter est tunnelisée sous la peau vers l'hypochondre droit. Le cathéter peut être utilisé immédiatement. Chez le nouveau-né, l'utilisation de machines automatisées est difficile du fait des petits volumes utilisés. Les lignes pédiatriques pour DPCA (Sociétés Baxter ou Frésénius) (figure 85.2) sont préférées et permettent l'instillation de faible volume. Les volumes injectés seront progressivement croissants en débutant à 20 ml/kg d'un soluté de dialyse péritonéal adapté à la situation métabolique du nouveau-né (tableau 85.1). La mesure de la pression intra-péritonéale réalisée grâce à une ligne de pression veineuse adaptée sur le cathéter permet de déterminer le volume optimum (figure 85.3). Les temps de latence seront déterminés en fonction des besoins d'épuration et d'ultrafiltration. En cas de surcharge vasculaire, on programmera plutôt des latences courtes (de 10 à 20 minutes) et des solutés plus riches en glucose.

L'épuration extrarénale vasculaire

Il existe différentes techniques d'épuration extrarénale vasculaire. L'hémodialyse permet l'épuration du sang par le biais de la diffusion alors que l'hémofiltration utilise la convec-



Figure 85.1

Cathéter de dialyse péritonéale chez un nouveau-né. Le point d'insertion du cathéter est sus-ombilical. Le cathéter est tunnelisé. L'extrémité distale est placée dans le cul de sac de Douglas.

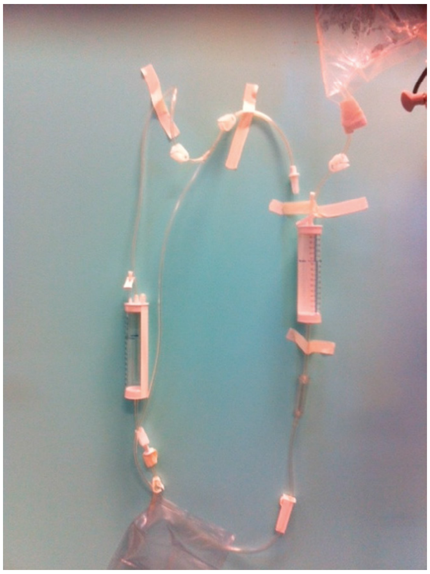


Figure 85.2

Type de ligne pédiatrique utilisé pour la dialyse péritonéale chez le nouveau-né.

tion. Le plus souvent, on couple les deux techniques pour en augmenter l'efficacité. En fonction des indications, on peut utiliser de l'hémodialyse intermittente ou de l'hémodiafiltration (HDF) séquentielle ou continue.

Cette technique nécessite une voie d'abord vasculaire de bon débit. Les veines périphériques ne sont pas utilisables pour ce type de technique avec les machines actuelles. Le choix du cathéter est d'une grande importance : il est si possible à double voie. Chez le nouveau-né de petit poids il est conseillé de le poser chirurgicalement. Il peut être posé par voie percutanée chez le nourrisson. Le cathéter est posé dans la veine fémorale ou la veine jugulaire interne, la voie sous-clavière est déconseillée. Plusieurs types de cathéter sont utilisables. Le diamètre de la lumière doit être d'environ 6,5 à 7 Fr, la longueur d'environ dix centimètres (Medcomp, Gambro).

Il est nécessaire d'utiliser des lignes et une surface de membrane adaptée au poids de l'enfant (tableau 85.2). Le circuit doit être prérempli de sérum albumine diluée ou de sang

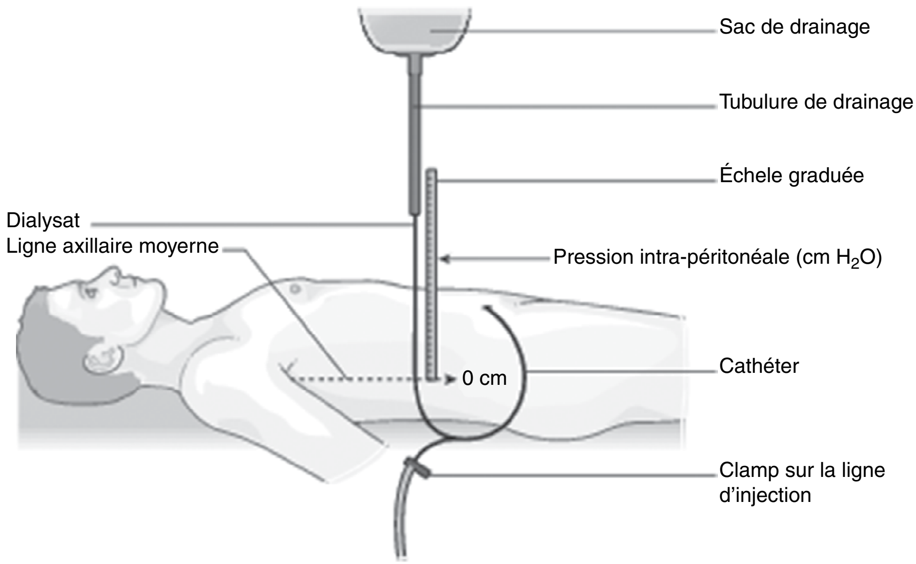


Figure 85.3

Mesure de la pression intra-péritonéale au cours de la dialyse péritonéale.

Tableau 85.1 Composition du dialysat pour dialyse péritonéale.

Dispositif pour DPCA Baxter	Physioneal 1,36 % Physioneal 2,27 % Physioneal 3,86 %	Glucose 13,6 mg/ml Na + 132, Ca 2+ 1,25, Mg 2+ 0,25, Cl– 95, Lactate 15, HCO3– 25 Glucose 22,7 mg/ml Na + 132, Ca 2+ 1,25, Mg 2+ 0,25, Cl– 95, Lactate 15, HCO3– 25 Glucose 38,6 mg/ml Na + 132, Ca 2 + 1,25, Mg 2 + 0,25, Cl– 95, Lactate 15, HCO3– 25 pH 7,4
Dispositif pour DPCA Frésénius PD-Pead Plus System	Bica Vera 1,5 % Bica Vera 2,3 % Bica Vera 4,25 %	Glucose 15 mg/ml Na 134, Ca 2+ 1,75, Mg 2+ 0,5, Cl– 104, HCO3– 34 Glucose 23 mg/ml Na 134, Ca 2+ 1,75, Mg 2+ 0,5, Cl– 104, HCO3– 34 Glucose 42,5 mg/ml Na 134, Ca 2+ 1,75, Mg 2+ 0,5, Cl– 104, HCO3– 34 pH 7,4

Tableau 85.2 Exemples de machines, lignes et surface des hémofiltres.

Prismaflex Gambro	Kit HN 20 : 57 ml < 4 kg Kit M60 : 90 ml > 4 kg
Plasauto Hema.T medical	Tubulure pédiatrique : 70 ml > 4 kg Hémofiltre 1,1 m2
HF 440 Infomed	Tubulure pédiatrique : 50 ml > 4 kg Hémofiltre : 0,8 m^2

total pour brancher l'enfant afin d'éviter un bas débit brutal lors du branchement de la CEC. Une héparinothérapie est indispensable pour éviter la coagulation du circuit sauf si l'enfant présente une thrombopénie sévère (< 50 000 plaquettes) ou des troubles de la coagulation. En cas de contre-indication à l'héparine, l'utilisation d'une anti-coagulation régionale par du citrate se discute. L'héparinothérapie comporte un bolus de 50 UI/kg suivi d'une dose continue permettant d'obtenir une TCA entre 130 et 200.

On débutera la séance par un débit sanguin de 5 ml/kg par minute que l'on augmentera en fonction du débit du cathéter et de la tolérance de l'enfant. Le débit doit être suffisant pour permettre une épuration correcte et éviter la coagulation du circuit. L'utilisation de la diffusion nécessite un débit du dialysat de 40 à 60 ml/kg par heure pouvant aller jusque 500 ml/kg par heure. La convection peut se faire aux mêmes débits en prédilution (avant le filtre) : diminution des risques de coagulation du circuit mais avec une convection moins efficace. La post-dilution permet une meilleure convection mais avec des risques de coagulation du circuit supérieur. Certaines machines permettent d'associer la pré et la post-dilution. La composition des solutés est choisie en fonction du statut métabolique du nouveau-né (hyperkaliémie) (tableau 85.3). En cas d'hémodiafiltration continue, il faut rapidement utiliser des solutés qui contiennent du potassium et du phosphore pour éviter les risques de déplétion trop importante.

L'ultrafiltration permet de diminuer la surcharge hydrique vasculaire : elle doit être augmentée progressivement. La perte de poids ne doit pas dépasser 5 % du poids de l'enfant par 24 heures.

Afin de maintenir la température du nouveau-né à 37 °C, les lignes de dialysats doivent être systématiquement réchauffées par un réchauffeur externe.

Tableau 85.3 Composition du dialysat pour hémodialyse et hémodiafiltration.

Hemosol (Gambro)	K + 0 Ca2 + 1,75, Mg 2 + 0,5, Na + 140 ,Cl– 109, Lactate 3, HCO3– 32
Prismasol 2 (Gambro)	K + 2,Ca2 + 1,75, Mg 2 + 0,5, Na + 140 ,Cl– 109, Lactate 3, HCO3– 32
Prismasol 4 (Gambro)	K + 4, Ca2 + 1,75, Mg 2 + 0,5, Na + 140, Cl– 109, Lactate 3, HCO3– 32
Phoxillium (Gambro)	K + 4 , Ca2 + 1,25, Mg 2 + 0,6, Na + 140 ,Cl– 115.9, HCO3– 30 HPO42 + : 1,2

Pour en savoir plus

Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007 ; 7 : 1028–35.

Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. Pediatr Nephrol 2013 ; 28 : 661–6.

Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Nephrol 2012 ; 27 : 207–22.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004 ; 8 : R204R212.

Fischbach M, Stefanidis CJ, Watson AR. for the European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an ad hoc European committee on adequacy of the paediatric peritoneal dialysis prescription. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 380–5.

Fischbach M, Warady BA. Peritoneal dialysis prescription in children : bedside principles for optimal practice. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1633–42.

Liu ID, Ng KH, Lau PYW, Yeo WS, Koh PL, Yap HK. Ude of HF20 membrane in critically ill unstable low-body-weight infants on inotropic support. Pediatr Nephrol 2013 ; 28 : 819–22.

Lopez-Herce J, Santiago MJ, Solana MJ, et al. Clinical course of children requiring prolonged continuous renal replacement therapy. Pediatr Nephrol 2010 ; 25 : 523–8.

Maxvold NJ, Bunchman TE. Renal failure and renal replacement therapy. Crit Care Clin 2003 ; 19 : 563–75.

Santiago MJ, Lopez-Herce J. Prismaflex HF20 for continuous renal replacement therapy for in critically ill children. Artf Organs 2011 ; 35 : 1194.

Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury : choice of renal support modality. Pediatr nephrol 2009 ; 24 : 37–48.

Chapitre 86

Développement cérébral normal et vulnérabilité développementale

A.-L. Schang, J. Van Steenwinckel, V. Mezger, P. Gressens

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le développement cérébral débute avec l'individualisation de la plaque neurale au début de la troisième semaine post-conceptionnelle et s'achève en grande partie à l'adolescence (il persiste une production neuronale tout au long de la vie au niveau des bulbes olfactifs et du gyrus denté de l'hippocampe). Les grandes étapes du développement cérébral comprennent l'induction du neuroectoderme, la formation du tube neural puis du télencéphale, la neurogénèse (production de progéniteurs puis de neurones), la migration neuronale, la mort neuronale programmée, la production des axones et dendrites et l'élimination des neurites excédentaires, la synaptogenèse avec élimination et stabilisation sélective des synapses, la production des astrocytes et oligodendrocytes, la myélinisation et l'angiogenèse (figure 86.1).

La production et la migration neuronales

L'expansion du cortex va s'effectuer selon deux processus qui s'opèrent en parallèle : un processus d'expansion latérale qui permet d'accroître la surface du cortex et un processus d'augmentation en épaisseur du cortex. Le cortex est initialement formé d'une monocouche de cellules prolifératives neuroépithéliales accolées aux parois des ventricules latéraux, la **zone ventriculaire** (ZV). Ces cellules ont une disposition radiaire. Vers la septième semaine de grossesse apparaît une seconde zone de prolifération, la zone sous-ventriculaire (ZSV) interne qui dérive de précurseurs issus de la ZV. Les cellules de la ZSV interne n'adoptent pas de conformation radiaire. Plus récemment a été identifiée une troisième zone de prolifération dans le neocortex en développement : la **ZSV externe** qui apparaît ers la 11e semaine de grossesse. Chez l'homme, il existe une prolifération prolongée dans cette zone alors que chez le rongeur, les cellules n'y effectueraient qu'une seule division. Cette différence de comportement des précurseurs neuronaux pourrait expliquer la formidable croissance en surface du néocortex cérébral observée durant l'évolution.

Ces zones prolifératives situées à la partie dorsale des ventricules latéraux donneront naissance aux neurones excitateurs (glutamatergiques) des différentes couches corticales (le cortex des mammifères est constitué de six couches) ainsi qu'à une partie des neurones inhibiteurs (interneurones GABAergiques). Le reste des neurones inhibiteurs dérive d'une autre structure proliférative, l'éminence ganglionnaire située à la face latérale des ventricules latéraux et qui est également à l'origine des neurones thalamiques. Les neurones en migration peuvent adopter une trajectoire radiaire au contact de cellules gliales spécialisées, les cellules gliales radiaires, qui servent de guides pour cette migration. À l'inverse, les neurones issus de l'éminence médiane adoptent une trajectoire tangentielle, indépendante de la glie radiaire.

Jusque récemment, on considérait que la migration des neurones pour le néocortex était terminée aux alentours de la 24e semaine de grossesse. Cependant

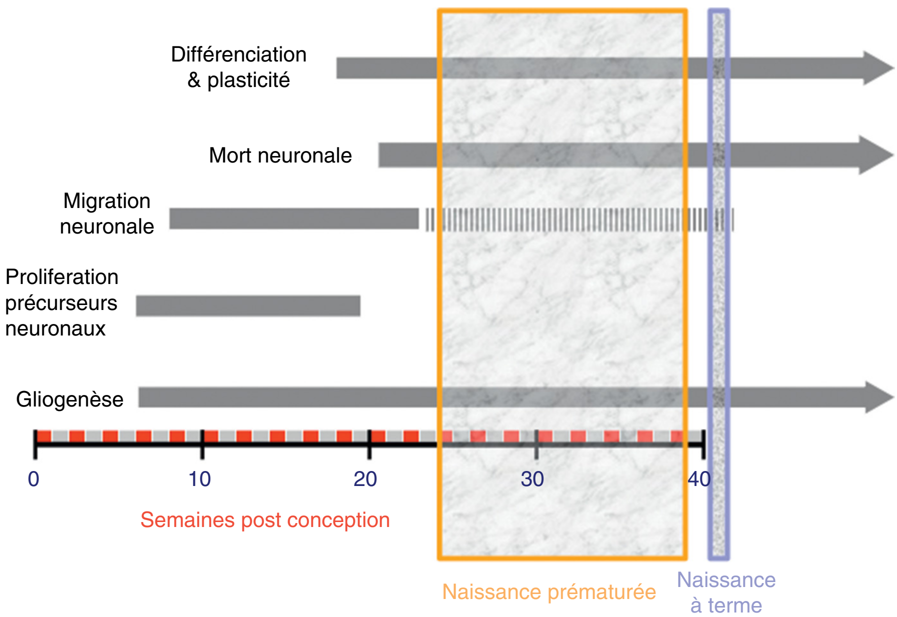


Figure 86.1
Vue schématique des principales étapes du développement du néocortex chez l'homme.

des travaux récents suggèrent que l'équipement en interneurones GABAergiques du néocortex continue à s'enrichir pratiquement jusqu'au terme. Dès lors une naissance prématurée pourrait avoir un impact sur cette migration tardive. De façon intéressante, dans un modèle de prématurité chez le babouin, il a été montré une raréfaction des interneurones dans le cortex occipital primaire par rapport à des fœtus de même âge développemental.

La mort neuronale programmée

Selon la région cérébrale considérée, entre 15 et 50 % des neurones initialement produits vont mourir par un processus physiologique appelé mort cellulaire programmée (car elle met en jeu des programmes génétiques) ou apoptose. Environ **70 % de ces neurones qui vont disparaître semblent mourir entre 28 et 41 semaines de grossesse.** L'activation en cascade de caspases (enzymes protéolytiques) est une étape clé qui aboutit à la fragmentation de l'ADN et l'apoptose. L'activité électrique semble être un facteur critique pour la survie neuronale. Durant la période de pic de croissance cérébrale chez le rongeur, l'administration de substances bloquant l'activité électrique induit une aggravation majeure de la mort neuronale développementale dans différentes régions cérébrales. **Ces substances comprennent des inhibiteurs des récepteurs NMDA (ketamine), des agonistes des récepteurs GABA (phénytoïne, phénobarbital, diazépam, clonazépam, vigabatrin, acide valproïque, combinaison de midazolam, oxide nitrique et isoflurane)**.

Les neurones de la sous-plaque

Les neurones de la sous-plaque constituent une structure transitoire au cours du développement cérébral. Les neurones de la sous-plaque sont générés vers sept semaines de grossesse et la sous-plaque apparaît vers 10 semaines de grossesse. **Cette structure localisée sous la plaque néocorticale atteint son épaisseur maximale entre 22 et 36 semaines de grossesse.** La sous-plaque est présente chez le nouveau-né prématuré mais a disparu chez le nouveau-né à terme. Ces neurones transitoires jouent des rôles importants durant le développement cérébral :

1. ils produisent des axones pour la capsule interne qui joueront un rôle de guidance pour les axones issus des neurones des couches V et VI ;
2. entre 25 et 32 semaines de grossesse, ils produisent des axones pour le corps calleux ;
3. ils constituent une zone d'attente pour les axones thalamocorticaux (avec lesquels ils établissent des synapses) avant que ces derniers n'envahissent la plaque néocorticale pour atteindre la couche IV. Cette zone d'attente est nécessaire pour le ciblage adéquat des afférences thalamocorticales.

Les neurones de la sous-plaque peuvent être détruits chez les nouveau-nés prématurés qui présentent des lésions de la substance blanche périventriculaire. Ces données ont été confirmées dans des modèles animaux de lésions de la substance blanche périventriculaire. **Cette atteinte de la sous-plaque pourrait participer aux anomalies des connexions thalamocorticales récemment mises en évidence par IRM chez le prématuré et participant aux troubles cognitifs et/ou moteurs**.

La croissance axonale et dendritique

La formation de connexions entre neurones dépend d'interactions cellulaires complexes entre les neurites et les neurones cibles (facteurs chimio-attractifs ou chimio-répulsifs, molécules d'adhésion). Cette étape ontogénique survient largement, mais pas exclusivement, durant la deuxième moitié de la grossesse et s'étend dans la période postnatale. Les projections cortico-spinales naissent précocement de la sous-plaque et ensuite des neurones seront amenés à peupler les couches profondes (V, VI). Les projections cortico-thalamiques apparaissent à partir également de la sous-plaque et des couches profondes du cortex. Les projections cortico-corticales apparaissent plus tardivement.

Il a été démontré qu'un certain nombre de facteurs de transcription régulaient les projections commissurales, cortico-thalamiques, et cortico-spinales du cortex. Bien que les programmes géniques contrôlent les mécanismes moléculaires de croissance axonale et dendritique et déterminent le patron initial des connexions, l'expérience et l'environnement (y compris certains processus délétères pouvant survenir chez les nouveau-nés prématurés) vont ensuite sculpter les connexions définitives au départ de ce patron global (plasticité cérébrale).

La synaptogenèse

Selon le concept de stabilisation synaptique (avec l'élimination des synapses non stabilisées), il existe des phases successives de surproduction de synapses labiles, qui aboutissent à des connexions redondantes, et ceci de façon

assez aléatoire. Cette étape est largement contrôlée par des facteurs génétiques. Chaque vague de surproduction est suivie par une période de stabilisation des synapses qui ont une valeur fonctionnelle et une élimination des synapses redondantes ou inutiles. Cette période de stabilisation et d'élimination est fortement influencée par les stimuli environnementaux et l'expérience. Dans ce modèle, un accroissement modéré du nombre de gènes impliqués dans la synaptogenèse au cours de l'évolution aboutit à un substrat plus riche sur la base duquel l'environnement et l'expérience pourront produire un réseau plus complexe.

Au niveau du néocortex occipital du singe, cinq vagues successives de synaptogenèse ont été décrites. Sur base de données obtenues dans le cortex occipital humain, la chronologie suivante est proposée pour le cortex humain :

1. une première phase qui débute aux environs des sixième-huitième semaines de grossesse et limitée aux couches profondes telles la sous-plaque ;
2. une deuxième phase qui débute vers 12-17 semaines de grossesse avec relativement peu de synapses produites dans le cortex ;
3. une troisième phase qui débute vers la mi-grossesse et s'achève aux environs du huitième mois postnatal ; cette phase est caractérisée par un taux de production de nouvelles synapses estimé à 40 000 par seconde chez le singe ;
4. une quatrième phase qui s'étend jusqu'à la puberté et caractérisée par un taux de production synaptique élevé ;
5. une dernière phase qui s'étend jusqu'à l'âge adulte mais en quelque sorte masquée par la perte importante de synapses liée à l'âge.

Expérimentalement, les deux premières phases ne sont pas influencées pas la déprivation en stimuli sensoriels. La troisième phase est en partie dépendante de l'input sensoriel tandis que la quatrième phase est fortement sous le contrôle des stimuli sensoriels et de l'expérience.

Les astrocytes

Les astrocytes néocorticaux ont deux origines. À la fin de la migration neuronale, les cellules gliales radiaires (cellules souches neurales jouant un rôle dans le guidage des neurones en migration) se transforment en astrocytes retrouvés essentiellement dans les couches corticales profondes et la substance blanche. Les astrocytes des couches corticales superficielles dérivent principalement de précurseurs gliaux qui se multiplient dans la SVZ.

Dans le néocortex humain, **la prolifération astrocytaire commence probablement aux alentours de la 24e semaine de grossesse, avec un pic vers 26–28 semaines**. La date exacte de la fin de production des astrocytes n'est pas connue, mais on peut supposer que la majorité de la production astrocytaire est terminée à la fin de la grossesse normale. Ce pic de production astrocytaire aux alentours de 26-28 semaines peut être particulièrement important pour les nouveau-nés prématurés. Les astrocytes jouent plusieurs rôles importants, tels la guidance axonale, la croissance et la survie des neurones via la production de facteurs trophiques, la formation synaptique, le transfert de métabolites entre les vaisseaux sanguins et les neurones, l'établissement du patron de certaines structures cérébrales, la myélinisation et la participation à la barrière hémato-encéphalique.

Les oligodendrocytes et la myélinisation

Les oligodendrocytes peuvent être divisés en quatre types de cellules en fonction de leur degré de maturation :

Les précurseurs proviennent de la ZSV, sont bipolaires et mitotiquement actifs. Ils sont produits durant les derniers mois de la gestation et dans la période postnatale précoce. La différenciation en pré-oligodendrocytes survient pendant la migration dans la substance blanche.

Ces derniers sont des cellules multipolaires qui gardent une capacité proliférative. Ce deuxième type de cellules est prédominant dans la substance blanche périventriculaire au cours de la seconde moitié de la grossesse.

L'oligodendrocyte immature est une cellule multipolaire qui apparaît au cours du troisième trimestre et qui entoure les axones en préparation de leur myélinisation.

La dernière étape est la différenciation en oligodendrocyte mature, myélinisant, très multipolaire.

Les précurseurs des pré-oligodendrocytes, variété prédominante dans le cerveau des nouveau-nés prématurés, sont très vulnérables au stress oxydatif, à la cascade excitotoxique et aux agressions hypoxiques-ischémiques. Cette mort des pré-oligodendrocytes a été impliquée dans les lésions de leucomalacie cavitaire périventriculaire. Ce type de lésion sévère a progressivement diminué pour laisser place à des lésions plus diffuses. Des données neuropathologiques et expérimentales récentes suggèrent que, dans ce nouveau type de lésions de la substance blanche du prématuré, le phénomène à l'avant-plan est un blocage de la maturation des cellules oligodendrocytaires lié à des phénomènes inflammatoires.

La myélinisation survient sur une période prolongée, qui se termine longtemps après la naissance. La chronologie et le

degré de myélinisation varient avec la structure cérébrale étudiée. La myélinisation débute dans les hémisphères cérébraux aux alentours de la naissance et est largement complétée à l'âge de deux-trois ans. Il n'y a pas de myélinisation détectable dans le prosencéphale avant le septième mois de grossesse et ce processus continue en partie jusqu'à l'âge de maturité. La myélinisation est plus intense dans le télencéphale pendant le troisième trimestre et en postnatal. Les voies de l'olfaction, de l'audition, et le cortex sensori-moteur sont les premières à être myélinisées, alors que les voies de projection et association (en particulier le cortex préfrontal) le sont en dernier.

La microglie

La microglie constitue 5 % à 15 % du nombre total des cellules cérébrales. Des travaux récents chez le rongeur suggèrent que les microglies cérébrales dérivent d'un pool de précurseurs monocytaires qui envahissent précocement le sac amniotique et le cerveau en développement. Durant le premier trimestre de la grossesse, les microglies qui pénètrent dans le cerveau ont une morphologie amiboïde. Cette morphologie évolue progressivement vers un phénotype intermédiaire, puis mature, avec un petit corps cellulaire et de longs prolongements. **À la moitié de la grossesse, les populations de microglies sont principalement détectées au niveau des faisceaux de substance blanche, tels les capsules internes et externes, le corps calleux et les carrefours de faisceaux axonaux. C'est précisément au niveau de ces régions à forte densité microgliale que les prématurés présentent le plus de lésions de la substance blanche**. Les données expérimentales supportent l'hypothèse que ces microglies jouent un rôle important dans la genèse de ces lésions. Les études expérimentales démontrent que ces cellules, au cours du développement cérébral, participent de façon importante à des phénomènes physiologiques de remodelage synaptique et neuritique. Une question est de savoir comment le syndrome inflammatoire fœtal, qui induit une activation microgliale, influera ces phénomènes développementaux.

L'environnement et l'épigenèse

Les différentes étapes du développement cérébral sont finement contrôlées par divers programmes génétiques. Cependant, l'expérience, l'environnement et la stimulation pourront moduler, adapter, raffiner le patron initial pour rendre le cerveau adapté à l'environnement. Ces processus adaptatifs sont l'expression de la grande plasticité du cerveau en développement et permettent l'apprentissage de nouvelles compétences tout au cours de l'enfance et de l'adolescence. **L'environnement peut aussi avoir des effets délétères sur la maturation cérébrale. En particulier, le nouveau-né prématuré est exposé à de nombreux stimuli qui n'existent que peu ou pas chez un fœtus de même âge, telles des stimulations sensorielles excessives et répétées, des stimulations douloureuses, le stress, de multiples médicaments neuroactifs, ainsi que la perte brutale des facteurs d'origine maternelle et placentaire. Tout facteur d'environnement ou médicament ayant un effet cérébral est susceptible d'altérer certaines ou plusieurs étapes du développement cérébral**. Les mécanismes majeurs par lesquels ces facteurs d'environnement (positifs ou délétères) peuvent agir sur la maturation cérébrale reposent sur des événements épigénétiques qui contrôlent l'organisation et la compaction du génome et donc l'expression des gènes.

Pour en savoir plus

Favrais G, van de Looij Y, Fleiss B, et al. Systemic inflammation disrupts the developmental program of the white matter. Annals of neurology 2011; 70 : 550–65.

Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. Annals of neurology 2012; 71 : 444–57.

Molnar Z, Rutherford M. Brain maturation after preterm birth. Science translational medicine 2013; 5 : 162.

Verney C, Monier A, Fallet-Bianco C, Gressens P. Early microglial colonization of the human forebrain and possible involvement in periventricular white-matter injury of preterm infants. Journal of anatomy 2010; 217 : 436–48.

Chapitre 87

Lésions de la substance blanche

O. Baud

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Une des principales complications de la prématurité est l'apparition de lésions de la substance blanche (LSB) périventriculaire. Ces lésions cérébrales ont des implications à la fois médicales et éthiques très importantes. Leur phénotype s'est profondément modifié avec les progrès de la néonatologie sur les 20 à 30 dernières années; en effet, **la forme prépondérante n'est plus actuellement focale ou kystique, mais une atteinte diffuse**. Récemment, une meilleure compréhension de cette pathologie multifactorielle a permis d'identifier les facteurs de risques principaux et les processus impliqués en lien avec les programmes de développement cérébral. Ainsi, nous savons désormais que les caractéristiques histologiques des LSB incluent notamment une **activation des macrophages cérébraux (microglies) et un blocage maturatif des oligodendrocytes aux stades prémyélinisants. Il en résulte un retard de myélinisation, une inflammation parenchymateuse, qui aboutit secondairement à une atteinte de la substance grise**.

Malgré ces progrès dans la connaissance fondamentale de la constitution de ces LSB, aucun traitement n'est validé pour en prévenir l'apparition ou en limiter l'extension. Cependant, de nombreuses pistes de neuroprotection existent et sont actuellement en cours de translation clinique.

L'épidémiologie et les atteintes anatomiques

Les LSB sont un problème de santé publique. Aux États-Unis, sur 60 000 nouveau-nés qui naissent chaque année avec un poids de naissance inférieur à 1500 g, 50 % vont présenter des LSB selon les données IRM. En France, l'étude EPIPAGE 1 retrouvait en 1997 21 % de LSB chez des nouveau-nés de moins 32 semaines d'aménorrhée (SA). **La présence de LSB est responsable des handicaps en lien avec la prématurité** dans 50 à 90 % des cas. Les enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée présentent un risque de paralysie cérébrale à deux ans de 5 à 10 %, des déficits cognitifs et des troubles comportementaux/d'attention dans 50 % des cas. D'autres types de lésions cérébrales peuvent également compliquer une naissance très prématurée (hémorragie intraventriculaire, atteinte ischémique, lésions cérébelleuses), mais les LSB sont la forme majoritairement observée chez les survivants. Nous utilisons ici le terme de LSB englobant, de façon plus large l'ancienne dénomination de leucomalacie périventriculaire. En effet, l'atteinte de la substance blanche peut se présenter sous trois composantes :

- **les lésions focales**, historiquement majoritaires, mais dont l'incidence a très nettement décliné au cours des deux dernières décennies (5 % dans EPIPAGE 1 en 1997, 2 % dans EPIPAGE 2 en 2011);
- **les lésions diffuses de diagnostic plus difficile** qui nécessitent le recours aux techniques IRM les plus récentes (diffusion, tractographie). Ces lésions sont actuellement majoritaires et leur incidence est probablement sous-estimée. Elles ne concernent pas uniquement la SB périventriculaire mais s'intègrent dans un concept plus large d'encéphalopathie du prématuré qui inclut l'atteinte corticale et la réduction des volumes partiels cérébraux;
- **les anomalies de la substance grise**, identifiées initialement sur les études IRM volumétriques, ne se localisent pas seulement au niveau cortical mais également au niveau des noyaux gris centraux et en particulier le thalamus et les ganglions de la base. Cette atteinte quantitative concerne jusqu'à 50 % des prématurés. Elles rendent compte de l'impact neuronal d'un déficit de myélinisation et de l'atteinte de projections corticales vers ces structures. Ces anomalies ne sont pas détectables chez le prématuré si la SB n'est pas elle-même atteinte ou si l'atteinte est principalement constituée d'une gliose réactionnelle localisée sans lésions diffuses. Ces anomalies corticales sont souvent associées à la composante cognitive des handicaps liés aux lésions cérébrales du prématuré.

Selon Volpe, cette association possiblement causale entre atteinte corticale et LSB peut être regroupée dans le **cadre nosologique d'encéphalopathie du prématuré**.

Les facteurs de risque de LSB

La constitution des LSB est un phénomène complexe et multifactoriel qui combine des facteurs prénatals, périnatals et postnatals (figure 87.1). Parmi ces facteurs de risque **l'hypoxie-ischémie périnatale et l'infection périnatale (chorioamniotite et infection materno-fœtale) sont les plus importants**. Les déficits en facteurs endogènes protecteurs (facteurs de croissance, hormones thyroïdiennes, hormones d'origine placentaire) secondaires à la séparation prématurée de l'enfant de son milieu intra-utérin, le stress maternel, certains médicaments peuvent également intervenir dans la constitution et l'extension de ces lésions. De plus, les récentes études cliniques ont montré l'existence d'une vulnérabilité génétique de la substance blanche immature.

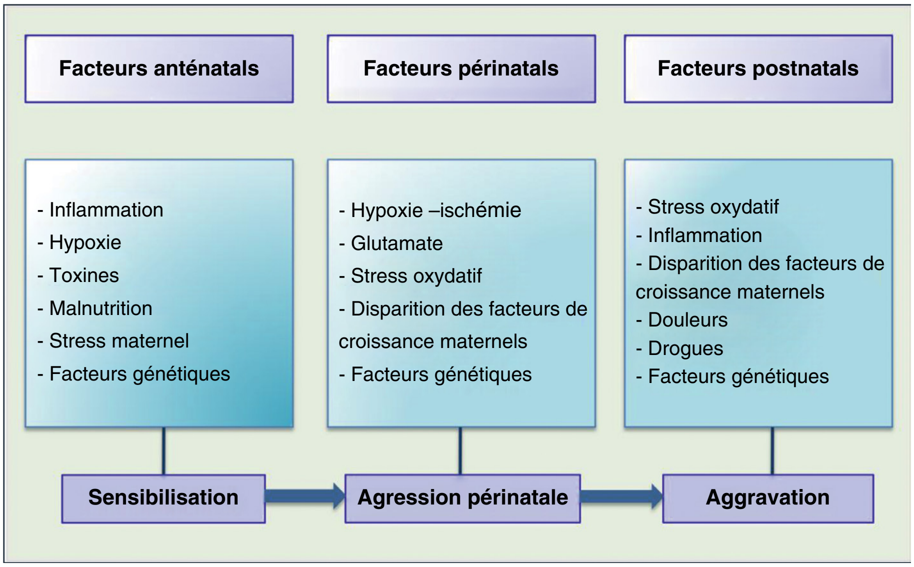


Figure 87.1

Facteurs de risque de LSB.
Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés survenant à la période prénatale, périnatale et postnatale. Ainsi, on peut distinguer la phase initiale de sensibilisation, la phase lésionnelle puis la phase d'exacerbation. Cette conception physiopathologique de constitution des atteintes de la substance blanche correspond à l'hypothèse des agressions multiples.

Les LSB du prématuré procèdent de la **superposition** :

- d'une **fenêtre de susceptibilité particulière de la SB immature** entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, qui porte sur la lignée oligodendrocytaire en particulier;
- aux **agressions typiques atteignant le prématuré en période périnatale** : inflammation, stress oxydatif, carence en facteurs de croissance, dysstimulations neurosensorielles, avec comme dénominateur commun la cascade excitotoxique.

Chez l'humain, la période la plus à risque est celle qui précède la myélinogénèse (23–32 SA), en rapport avec la concentration maximum en pré-oligodendrocytes.

- Ces ***précurseurs oligodendrocytaires*** sont les cellules les plus vulnérables, sur le plan de leur viabilité en réponse à un stress oxydant et/ou excitotoxique et sur le plan de leur maturation en réponse à une inflammation systémique et/ou centrale.
- *Le* ***glutamate, neurotransmetteur excitateur majeur***, peut se lier à plusieurs récepteurs dont l'activation excessive produit un influx calcique et une activation diffuse de la cellule, en activant certaines protéases, ou lipases, et aggraver une carence énergétique.
- ***L'hypoxo-ischémie est un autre facteur de risque majeur***. Elle peut débuter in utero sur des pathologies de placentation et sensibilise le cerveau à des agressions ultérieures. Elle peut altérer la survie de la lignée oligodendrocytaire, notamment en raison de défenses antioxydantes insuffisantes au stade du développement correspondant à la grande prématurité. Cependant, alors qu'on plaçait ce facteur de risque au premier plan, les études épidémiologiques des années 1990 ont démontré ***l'importance et l'impact du syndrome inflammatoire***.

En effet, il est maintenant bien établi que le cerveau en développement est une cible majeure des médiateurs inflammatoires. Plusieurs études démontrent que l'inflammation, l'infection intra-utérine et la chorioamnionitite sont des causes primaires des LSB à un stade de développement immature. La combinaison entre inflammation périnatale et hypoxie a un effet délétère synergique sur le système nerveux central. De nombreuses études épidémiologiques ont montré une association entre l'infection maternelle/fœtale et la détection des LSB ou la survenue plus tardive de paralysie cérébrale.

En réponse à une inflammation systémique ou une inflammation du système nerveux central, l'activation des macrophages cérébraux appelés microglie constitue un des éléments anatomo-pathologiques clés observés dans les LSB diffuses chez le prématuré. Chez le nouveau-né, l'activation microgliale est plus rapide par rapport à l'adulte après une ischémie focale transitoire avec reperfusion, une hypoxie-ischémie ou une atteinte excitotoxique. L'activation délétère paracrine de l'activation microgliale est médiée par trois principaux mécanismes (figure 87.2) :

1. la production des cytokines;
2. l'induction d'un stress oxydatif;
3. la libération de glutamate et la suractivation de ses récepteurs.

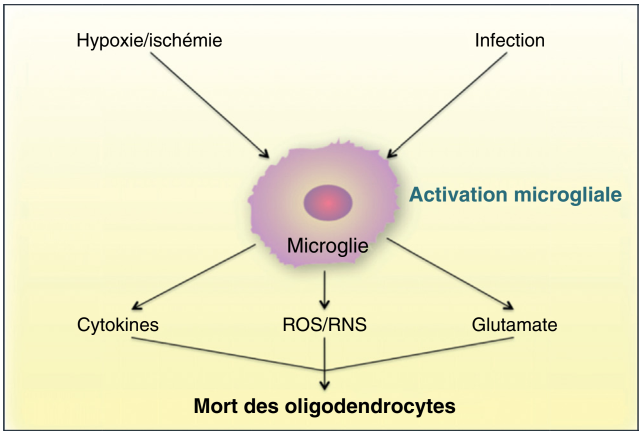


Figure 87.2

Le rôle central de l'activation microgliale dans la genèse des LSB. ROS : réactives dérivées de l'oxygène ; RNS : réactives dérivées du monoxyde d'azote.

L'imagerie des LSB du prématuré

Le diagnostic des LSB repose essentiellement sur un ensemble d'examens para-cliniques en raison des caractéristiques très inconstantes, non spécifiques et particulièrement frustres des symptômes cliniques initiaux de ces lésions chez le nouveau-né. **Deux examens complémentaires tiennent une place centrale dans l'exploration de l'atteinte cérébrale : l'échographie transfontanellaire (ETF) et l'imagerie à résonance magnétique (IRM).**

L'ETF

Pendant la première semaine de vie, le diagnostic des LSB est difficile en raison de la présence d'une hyper-échogénicité « physiologique » chez le prématuré, qui correspond à une SB immature éventuellement inflammatoire (transitoirement) et dans laquelle des cellules gliales migrent encore. Une hyper-échogénicité de la SB périventriculaire est considérée comme pathologique lorsqu'elle est équivalente ou supérieure à celle du plexus choroïde. Ces images hyper-échogènes anormales correspondent sur un plan anatomique à un œdème, une nécrose de coagulation ou une congestion vasculaire et à une inflammation persistante.

Si cette hyper-échogénicité est hétérogène, étendue, asymétrique et persiste au delà de 10–15 jours de vie, elle devient franchement pathologique.

La persistance des images hyper-échogènes après 15 jours correspond à une réaction microgliale d'une LSB diffuse non kystique. Dans ce cas, il n'est pas rare de voir se constituer une dilatation ventriculaire traduisant l'atrophie d'une partie de la substance blanche avec restriction des volumes partiels.

L'IRM

L'IRM est actuellement la technique de choix pour préciser la nature et l'extension des lésions cérébrales grâce à la fois aux séquences anatomiques (T1/T2) et aux nouvelles séquences de diffusion et de tractographie.

- **L'IRM au stade précoce** permet de détecter les LSB sous forme de signaux hyperintenses anormaux de la substance blanche en T2 correspondant à des zones de gliose, c'est-à-dire, à une infiltration microgliale et à une prolifération astrocytaire.
- **L'IRM réalisée plus tardivement** permet l'étude de la progression de la myélinisation et précise l'extension des lésions séquellaires (réaction inflammatoire, microstructure tissulaire).
- **En cas de LSB diffuse, l'ensemble des signes observés en IRM réalise la DEHSI** (*diffuse excessive high signal intensity*). Elle associe une hyper-intensité de la SB associée à une augmentation de la taille du système ventriculaire et des espaces péricérébraux, avec réduction des volumes partiels. L'étude volumétrique cérébrale, qui met en évidence l'impact des LSB sur d'autres structures comme les noyaux de la base, la substance grise et le cervelet, montre des anomalies qui peuvent persister à long terme. Les images IRM ont été corrélées au développement psychomoteur de l'enfant.

Les stratégies pharmacologiques de neuroprotection

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique validée pour prévenir les LSB. Cependant, les études précliniques sont nombreuses et plusieurs molécules potentiellement neuroprotectrices ont été testées dans les modèles animaux mimant ces LSB. **Ces agents thérapeutiques agissent en divers points clés des cascades excitotoxique, inflammatoire et/ou apoptotique**. Ce sont des facteurs de croissance, des antagonistes des cytokines pro-inflammatoires, des stabilisateurs de membranes, des inhibiteurs de la formation des radicaux libres, des inhibiteurs de la libération de glutamate, des antagonistes ou des modulateurs des récepteurs de glutamate, des molécules anti-apoptotiques (figure 87.3).

La molécule la plus prometteuse est probablement la **mélatonine** actuellement en cours d'évaluation clinique dans plusieurs essais thérapeutiques.

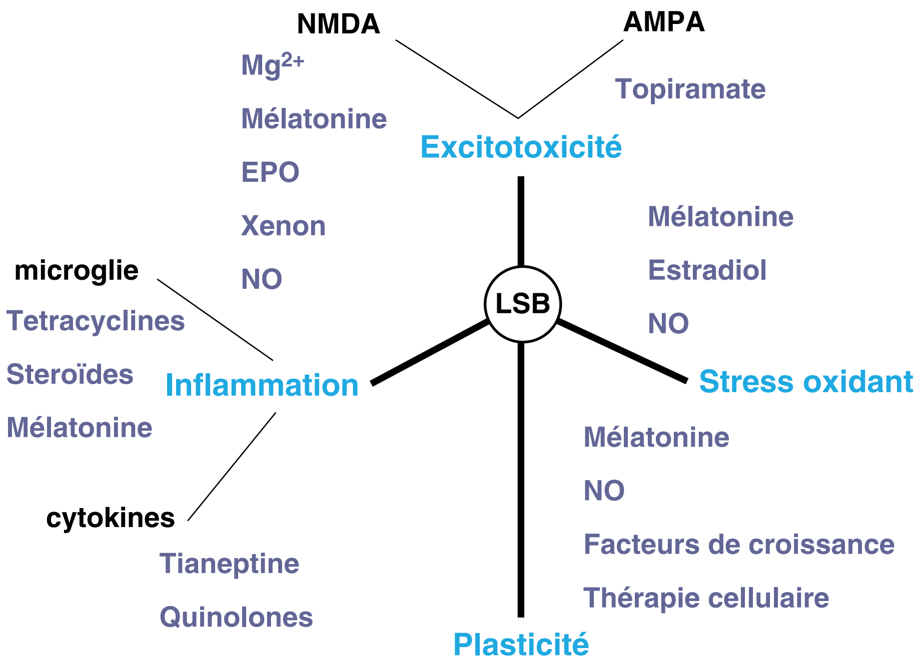


Figure 87.3

Principales molécules candidates à la neuroprotection du cerveau chez le prématuré, en fonction de sa(ses) cible(s) d'action.

Outre ces recherches spécifiques, des données récentes tendent à suggérer que l'amélioration globale de la prise en charge postnatale du grand prématuré permet une réduction et des lésions cérébrales détectables et des handicaps ultérieurs.

Pour en savoir plus

Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkerth DR. Oxidative and nitrative injury in periventricular leukomalacia : a review. Brain Pathol 2005 ; 15 : 225–33.

Kaindl AM, Favrais G, Gressens P. Molecular mechanisms involved in injury to the preterm brain. J Child Neurol 2009 ; 24 : 1112–8.

Leviton A, Gressens P. Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. Trends Neurosci 2007 ; 30 : 473–8.

Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol 2009 ; 8 : 110–24.

Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. N Engl J Me 2006 ; 355 : 685–94.

Chapitre 88

Les hémorragies intracrâniennes de l'enfant prématuré

S. Marret, D. Parain, G. Pinto-Cardoso, C. Chollat

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Malgré les progrès de la réanimation néonatale et une meilleure préparation de l'accueil de l'enfant prématuré, les hémorragies intracrâniennes restent un problème actuel surtout chez l'extrême prématuré né avant 28 semaines d'aménorrhée (SA). Elles peuvent exceptionnellement être à l'origine d'une hydrocéphalie évolutive qui peut nécessiter une dérivation neurochirurgicale. Elles sont surtout l'un des facteurs clastiques importants de risque supplémentaire de troubles du développement neurosensoriel et comportemental chez l'enfant né prématurément. Ce risque additionnel est d'autant plus élevé que l'hémorragie intracrânienne est sévère.

L'incidence des hémorragies intracrâniennes

Si l'incidence des hémorragies intracrâniennes a diminué de 40-50 % dans les années 1970-1980 à environ 20 % dans les années 1990, elle est restée stable dans les années récentes. Dans l'étude EPIPAGE 2 ayant recruté en 2011, on constate que le taux d'hémorragies sévères de grades 3 et 4 est encore important avant 27 SA alors qu'il chute de manière importante en cas de naissance après ce terme (tableau 88.1). Dans une autre étude unicentrique récente faite en Haute-Normandie, les taux d'hémorragies intracrâniennes (tous grades confondus) diminuent de 21 % en 2000 à 13 % en 2010.

La neuropathologie des hémorragies intracrâniennes

Les stades d'hémorragie

Les hémorragies intracrâniennes sont encore le plus souvent classées en quatre stades de gravité croissante. Elles surviennent initialement au niveau de la zone germinative sous-épendymaire des parois des ventricules latéraux, localisée au-dessus de la tête du noyau caudé. Celle-là est richement vascularisée car encore très active à ce stade du développement cérébral chez le très grand prématuré. Si la plupart des neurones sont en place au début de la seconde moitié de la grossesse, les interneurones GABAergiques et les cellules gliales sont encore produits dans cette zone germinative et dans la zone sus-jacente. Les vaisseaux y sont immatures et très sensibles à l'hypoxie et aux variations de pression hémodynamique.

- **Hémorragie sous-épendymaire (HSE) ou grade 1**. Le plus souvent, l'hémorragie reste circonscrite dans la zone germinative sous-épendymaire.
- **Hémorragie intraventriculaire (HIV) de grade 2**. Consécutive à une rupture hémorragique secondaire de l'HSE dans les ventricules latéraux.
- **HIV avec dilatation de grade 3**. Conséquence de l'évolution de l'HIV vers la dilatation ventriculaire lorsque le feutrage des parois ventriculaires et l'obstruction des trous de Monroe sont importants, empêchant la résorption du LCR hémorragique. Le risque est l'évolution vers une hydrocéphalie menaçante pour le parenchyme cérébral adjacent.
- **Hématome intraparenchymateux (HIP) ou grade 4**, conséquence d'un infarcissement hémorragique unilatéral, lié à un ralentissement circulatoire par compression du système veineux terminal périventriculaire sus-jacent à la matrice germinative.

Tableau 88.1 Incidence des lésions cérébrales sévères en échographie transfontanellaire dans la cohorte EPIPAGE 2 des enfants nés en France en 2011 avant 34 semaines.

Terme	HIV + DV ou HIV/HIP	Leucomalacie cavitaire
23–26 semaines	71/549 (12,9 %)	13/552 (2,4 %)
27–31 semaines	99/2677 (3,7 %)	48/2692 (1,8 %)
32–34 semaines	7/1175 (0,6 %)	9/1177 (0,8 %)

HIV : hémorragie intraventriculaire ; DV : dilatation ventriculaire ; HIP : hématome intraparenchymateux.

La date de survenue

Dans plus de trois quart des cas, les HSE/HIV/HIP sont observés dans les 72 premières heures de vie et la quasi-totalité dans la première semaine. Cependant, il n'est pas exceptionnel de devoir accepter une naissance prématurée d'un fœtus chez lequel a été détectée en anténatal une HIV, parfois associée à un hématome intraparenchymateux, et menaçante car évoluant vers l'hydrocéphalie active.

La physiopathologie

La physio-pathogénie des HSE/HIV/HIP est complexe et multifactorielle, faisant intervenir des facteurs environnementaux et des polymorphismes génétiques (gènes de la coagulation, de l'angiogenèse et des mécanismes inflammatoires). Elle implique notamment une fragilité des vaisseaux de la matrice germinative et de la barrière

hémato-encéphalique très sensibles à l'hypoxie à ce stade du développement cérébral, et des variations du flux sanguin cérébral (hypo- ou hyperperfusion, absence d'autorégulation vasculaire cérébrale), voire des désordres de la coagulation sévères à type de coagulation intravasculaire disséminée, même si le rôle exact de ces derniers n'est pas clarifié.

La physio-pathogénie des HIV/HIP qui surviennent en anténatal est peut-être un peu différente, expliquée probablement par une atteinte ischémo-hémorragique par trouble de l'oxygénation cérébrale survenant plutôt sur les plexus choroïdes et déterminant une hémorragie intraventriculaire secondaire.

La présentation clinique

Les HSE/HIV/HIP sont **le plus souvent muets cliniquement, détectés par l'échographie transfontanellaire** faite systématiquement dans la cadre d'un dépistage de routine effectué dans la plupart des unités de soins intensifs néonatals. Plus rarement, elle peut se manifester par des tableaux plus ou moins alarmants : chute inexpliquée et rapide de l'hématocrite, tableau d'hypotonie généralisée avec hyporéactivité, hypomotilité, voire mouvements erratiques des yeux et/ou crises épileptiques, et au maximum tableau de défaillance neurologique avec stupeur ou coma et grande hypotonie, associés à des apnées et/ou bradycardies avec pâleur extrême et bombement de la fontanelle. Le taux de décès lorsque la présentation clinique est catastrophique est élevé.

Le diagnostic et la surveillance

Le diagnostic repose sur l'échographie transfontanellaire faite en routine (voir chapitre 97). La classification la plus utilisée en quatre stades est celle de Papile, publiée en 1978 et précisée ci-avant. En cas d'HIV, une surveillance régulière du périmètre crânien et de l'échographie transfontanellaire doit être effectuée régulièrement pendant les trois-quatre semaines suivantes pour détecter une dilatation ventriculaire secondaire, voire une hydrocéphalie évolutive limitée aux ventricules latéraux en cas d'obstruction des trous de Monroe ou communicante en cas d'arachnoïdite des espaces péricérébraux et péricérébelleux. Exceptionnellement, une hémorragie de la fosse postérieure et/ou cérébelleuse peut être associée ou observée isolément.

Bien que beaucoup plus rare actuellement, une leucomalacie périventriculaire, sous forme d'hyper-échogénicités hétérogènes persistantes à deux échographies successives espacées de plus de 8 jours et/ou de cavitations, peut être observée au cours de la surveillance d'une HSE/HIV avec un maximum entre 15 jours postnatals et six semaines de vie, d'autant plus tardivement que l'enfant avait un terme faible à la naissance (tableau 88.1).

Le pronostic à long terme

La mortalité

Les hémorragies intracrâniennes sévères (grades 3 et 4) sont une cause importante de décès néonatal survenant pour moitié spontanément et pour moitié par limitation des soins.

Les devenirs neuro-développemental et comportemental

Les taux de séquelles neurosensorielles à type de paralysie cérébrale et/ou de difficultés cognitives, voire de surdité et d'autisme, sont plus élevés en cas d'HSE (grade 1) qu'en l'absence d'hémorragie, et d'autant plus que le grade de l'hémorragie est plus élevé : 2, 3 ou 4, même en l'absence de leucomalacie périventriculaire associée.

La prévention et le traitement

La prévention

La corticothérapie anténatale, administrée à la mère en menace d'accouchement prématuré, a un effet bénéfique démontré sur la survenue des HSE/HIV/HIP. De même, il semble que le clampage tardif du cordon après la naissance ait un intérêt. Le sulfate de magnésium administré à la mère en menace d'accouchement prématuré, dont le bénéfice neuroprotecteur sur la survenue d'une paralysie cérébrale chez l'enfant est démontré, pourrait aussi agir sur la diminution de la fréquence des HSE/HIV/HIP par le biais d'une stabilisation de l'hémodynamique cérébrale.

En période néonatale précoce, la prévention des stress douloureux, des variations brutales d'expansion volémique sous l'effet de prélèvements sanguins rapides sur le cathéter veineux ombilical, ou de la capnie des enfants en

ventilation assistée, pourrait réduire les risques d'HSE. L'effet préventif de l'indométhacine prophylactique administrée avant 6 heures de vie sur la prévention des hémorragies intra-ventriculaires est discuté.

Le traitement

Le traitement curatif repose essentiellement sur la dérivation en cas de dilatation ventriculaire évolutive évoluant vers l'hydrocéphalie et menaçant le parenchyme sus-jacent. La décision chirurgicale s'appuie sur un ensemble de critères cliniques et radiologiques : retentissement clinique avec accroissement rapide du périmètre crânien, tension de la fontanelle, hypotonie et/ou altération de l'éveil et de l'état de conscience, retentissement à l'imagerie cérébrale avec dilatation rapidement évolutive et LVR supérieur à 0,33, bord inférieur des ventricules latéraux concaves, bombement du plancher du troisième ventricule et augmentation de l'index de résistance au Doppler cérébral (supérieur à 0,8). Le choix du mode dérivation diffère selon les équipes. La plupart opte pour une dérivation externe dans un premier temps avant de proposer une dérivation interne ventriculo-péritonéale dans un deuxième temps. Certains proposent parfois de tenter une perforation du plancher du troisième ventricule (ventriculo-cysternostomie) pour rétablir la circulation entre les ventricules latéraux et le reste du système hydraulique.

Rappelons enfin que l'existence d'une hydrocéphalie évolutive sur hémorragie intraventriculaire fœtale peut amener à extraire prématurément un enfant pour effectuer une dérivation et qu'un essai randomisé tentant une approche thérapeutique alternative qui combine un drainage au niveau d'un réservoir avec une fibrinolyse intraventriculaire par facteur activateur du plasminogène tissulaire (tPA) a été stoppé du fait de complications hémorragiques.

Conclusion

Les hémorragies intracrâniennes de l'enfant prématuré, préoccupation des néonatalogistes, sont encore à l'origine de décès néonatals et d'un risque additionnel de difficultés neurodéveloppementales qui justifient la poursuite de travaux de recherche sur leurs mécanismes de survenue et leur prévention.

Pour en savoir plus

Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, et al. pour le réseau de périnatalité de Haute-Normandie. Évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématurés dans un centre de niveau III : comparaison des années 2000, 2005 et 2010. Arch Pediatr 2013 ; 20 : 156–63.

Ancel PY, Goffinet F, the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34Weeks' Gestation in France in 2011. Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. JAMA Pediatr 2015 ; 169 : 230–8.

Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr Res 2010 ; 67 : 1–8.

Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, for the EPIPAGE Study group, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5 year-old-children born before 33 weeks'gestation: the Epipage study. Lancet 2008 ; 371 : 813–20.

Payne AHS, Hintz SR, Hibbs AM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. JAMA Pediatr 2013 ; 167 : 451–9.

Chapitre 89

Approches thérapeutiques des convulsions néonatales

E. Saliba

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

La survenue de convulsions néonatales est beaucoup plus fréquente en période néonatale qu'à toute autre période de la vie. L'incidence des crises est estimée entre 1 à 5 % pendant le premier mois de vie. Elle serait plus élevée, de l'ordre de 3,9 %, chez le nouveau-né prématuré de moins de 30 SA, pour atteindre 1,5 % chez le nouveau-né à terme. Il s'agit essentiellement de crises partielles (dites aussi « focales ») ou subtiles.

La majorité des convulsions néonatales a une cause sous-jacente telle que l'asphyxie périnatale, l'accident vasculaire cérébral ischémique, une maladie métabolique ou une infection. Elles révèlent rarement une maladie épileptique à cet âge.

La cause la plus fréquente est l'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI), qui constitue 42 % des convulsions dans une étude sur une population de 1999. L'hypothermie contrôlée est devenue depuis quelques années un standard de traitement des EAI du nouveau-né à terme (voir chapitre 90) mais les données concernant son effet sur les convulsions sont encore rares. Wusthoff et al. ont rapporté une incidence de 65 % de convulsions au cours de l'hypothermie, la moitié étant des convulsions infra-cliniques, soulignant la nécessité d'un monitorage continu de l'EEG au cours des EAI et de l'hypothermie. Il a également été montré que les convulsions qui surviennent au cours de l'hypothermie étaient souvent réfractaires aux AE conventionnels et nécessitaient une multi-thérapie.

Comparées aux convulsions qui surviennent à des âges plus tardifs, les convulsions néonatales se caractérisent par des étiologies, une sémiologie et des manifestations électroencéphalographiques différentes. Le diagnostic clinique des convulsions néonatales n'est pas toujours facile du fait de la variabilité de la symptomatologie. L'utilisation de plus en plus fréquente du monitoring continu par l'EEG d'amplitude (aEEG) ou l'EEG digitalisé chez les nouveau-nés présentant des risques de convulsions, a rendu le diagnostic des crises convulsives beaucoup plus fréquent et a permis de montrer que de nombreuses crises électriques n'étaient pas associées à des manifestations cliniques (crises infra-cliniques), surtout après l'administration de médicaments anticonvulsivants (AE). Cette dissociation électro-clinique a été récemment rapportée par de nombreux investigateurs et serait retrouvée dans 50-60 % des cas.

Cependant, la détection mais aussi le traitement des crises convulsives sont des objectifs cruciaux car de nombreuses données expérimentales et cliniques montrent que les crises, même infra-cliniques, pouvaient induire des anomalies neurodéveloppementales responsables de déficits mnésiques, cognitifs et de troubles du comportement. Dans la majorité des cas, la morbidité observée au décours de convulsions néonatales est secondaire à leur cause, mais plusieurs études ont souligné les effets aggravants des convulsions elles-mêmes sur les lésions cérébrales sous-jacentes, comme c'est le cas au cours des EAI. Des données expérimentales ont ainsi mis en évidence des altérations dans la balance excito-inhibitrice suite à des convulsions néonatales provoquées, pouvant induire des troubles cognitifs et une susceptibilité accrue aux convulsions tardives. Des études observationnelles ont montré que la détection et le traitement précoce des crises convulsives néonatales selon des protocoles établis dans les services de soins pouvaient réduire significativement leur durée.

Toutes ces données ont suscité un grand intérêt dans le diagnostic et la prise charge des convulsions néonatales, mais il n'existe actuellement aucun consensus ou recommandations fondés sur les preuves pour le traitement des crises convulsives, le choix de l'anticonvulsivant qui serait le plus efficace et le mieux toléré de première intention, ainsi que l'escalade thérapeutique quand elle est nécessaire (encadré 89.1).

Les antiépileptiques les plus souvent utilisés pendant la période néonatale (tableau 89.1)

Les études randomisées contrôlées qui comparent les différents AE utilisés en période néonatale sont limitées et insuffisantes pour recommander un protocole thérapeutique spécifique.

Le phénobarbital

Il reste le médicament le plus utilisé en première intention. Une dose de charge de 20 mg/kg en perfusion intraveineuse sur 20 minutes suivie, si nécessaire, d'une demi-dose de charge (10 mg/kg), est recommandée dans le but d'atteindre une *barbitémie de 25 mg/l*. Ce taux a été montré comme non toxique chez le nouveau-né.

En cas d'hypothermie contrôlée, la concentration plasmatique du phénobarbital est plus élevée, et sa demi-vie plus prolongée. Ceci contre-indique, en cas d'hypothermie, l'utilisation de doses de charge égales ou supérieures à 40 mg/kg et doit inciter à répéter des dosages de la barbitémie.

ENCADRÉ 89.1 **Physiopathologie des convulsions néonatales**

Afin de mieux comprendre les traitements anticonvulsivants de la période néonatale, il est important de faire un rappel sur la physiopathologie et la particularité des convulsions de cette période de la vie.

La période néonatale est une période d'intense synaptogenèse qui dépend essentiellement de l'activité excitatrice du cerveau. Dans le cerveau mature, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur, le GABA le principal neurotransmetteur inhibiteur. Mais il est actuellement admis que l'effet de ces neurotransmetteurs dépend essentiellement du stade de développement.

État d'hyperexcitabilité du cerveau néonatal

La susceptibilité accrue du cerveau du nouveau-né aux convulsions est secondaire à un état d'hyperexcitabilité caractérisé par une densité synaptique élevée avec surexpression des synapses excitatrices. Le récepteur glutaminergique NMDA ainsi que ses sous-unités prédominent dans le cerveau immature. L'activation des récepteurs NMDA et AMPA induit une dépolarisation ou excitation neuronale.

Diminution des effets inhibiteurs du cerveau néonatal

La diminution des effets inhibiteurs du cerveau néonatal explique en partie l'échec et les effets secondaires des AE conventionnels (Phénobarbital, phénytoïnes et benzodiazépines).

Le GABA, qui, chez l'adulte, est le principal neurotransmetteur inhibiteur, exerce paradoxalement une action excitatrice dans le cerveau néonatal. Il est initialement excitateur à cause de la concentration accrue en chlore dans les neurones immatures en comparaison des neurones plus matures. La transition de l'état dépolarisant (excitateur) à celui hyperpolarisant (inhibiteur) du courant chlore au niveau neuronal se fait sur des périodes assez prolongées, en fonction de la maturation et des structures cérébrales. L'activité du courant chlore est régulée par deux cotransporteurs, le NKCC1 qui facilite l'accumulation du chlore dans les neurones immatures, et le KCC2 qui assure l'extrusion du chlore intracellulaire. Contrairement au cerveau mature, l'activation des récepteurs GABA au cours du développement précoce aboutit à un influx sortant de chlore et à une dépolarisation ou excitation neuronale. Des études récentes sur des cerveaux humains ont montré que le cotransporteur KCC2 est virtuellement absent des neurones corticaux pendant la première année de vie, tandis que l'importateur de chlore NKCC1 est surexprimé pendant cette même période au cours de laquelle les convulsions sont moins sensibles à l'action des agonistes GABA (benzodiazépines et phénobarbital).

La phénytoïne

Elle reste l'AE le plus utilisé en seconde intention malgré une efficacité médiocre et identique à celle du phénobarbital. La posologie recommandée est de 20 mg/kg/IV sur 20 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 3 à 5 mg/kg pour 12 heures.

Peu d'études contrôlées randomisées ont testé l'efficacité du phénobarbital en comparaison de celle de la phénytoïne. Painter et al. ont comparé l'efficacité de ces deux AE. Utilisés en première intention, aucun de ces deux AE n'a montré une efficacité supérieure à 50 % dans l'arrêt des crises. Un contrôle de 59 % des crises était obtenu quand les deux AE étaient associés. Dans une autre étude, faite avec des enregistrements vidéo EEG, les auteurs avaient montré que seulement 58 % des enfants avaient répondu au traitement par le phénobarbital (20-40 mg/kg) alors que dans 42 % des cas, la fréquence des crises électriques avait augmenté parallèlement à la diminution des crises cliniques. Cette dissociation électro-clinique est commune aux agonistes $GABA_A$, barbituriques et benzodiazépines, qui seraient inhibiteurs au niveau thalamique mais excitateurs au niveau du néocortex, les crises cliniques dépendant essentiellement des transmissions sous-corticales. Ce phénomène de dissociation électro-clinique a été rapporté à la maturation caudo-rostrale du cotransporteur KCC2.

Les benzodiazépines

Ce sont aussi des agonistes GABA, qui peuvent être utilisées en seconde intention lors des crises réfractaires au phénobarbital ou phénytoïne, tout en sachant qu'il n'existe pas d'études contrôlées sur l'efficacité de ces AE chez le nouveau-né. Le midazolam est le plus souvent utilisé en seconde intention en Europe. En France, le choix se porte le plus fréquemment sur le clonazepam. Par rapport aux benzodiazépines, le phénobarbital présenterait un avantage supplémentaire car il exerce un double effet sur les récepteurs AMPA/Kainate et GABA.

La lidocaïne

Elle est souvent utilisée en deuxième/troisième intention dans certains pays Européens. Malingre et al. ont rapporté les effets de ce médicament chez 20 nouveau-nés qui avaient des convulsions réfractaires au phénobarbital et au midazolam. L'abolition des convulsions a été obtenue

Tableau 89.1 Principaux antiépileptiques utilisés en période néonatale.

Médicament	Dose de charge	Deuxième dose de charge	Dose d'entretien
Phénobarbital (Gardénal)	20 mg/kg IV 20 minutes	10 mg/kg	2,2–5 mg/kg/24 heures 24 h après la dose de charge Barbitémie efficace : 15–40 mg/L (ou µg/mL)
Phénytoïne (Dilantin) ou **Fosphénytoïne** (Prodilantin)	20 mg/kg IV 30 minutes	Non recommandée	5 mg/kg/24 heures Phénytoïnémie efficace : 10–20 mg/L
Midazolam (Hypnovel)	150 µg/kg IV 10 minutes		Perfusion continue : 60-400 µg/kg par heure en augmentant progressivement sur 12 heures
Clonazépam (Rivotril)	100 µg/kg IVL		100 µg/kg 24 heures après si nécessaire
Lorazépam	50 à 100 µg/kg IVL		En fonction de la réponse
Lidocaïne	2 mg/kg IV 10 minutes		6 mg/kg par heure sur six heures Puis 4 mg/kg par heure sur 12 heures Puis 2 mg/kg par heure sur 12 heures

Il est préférable d'utiliser un seul AE au maximum de sa posologie avant de passer à un AE de seconde intention. Exemple pour le phénobarbital : une dose de charge de 20 mg/kg suivie en cas de persistance des crises d'une dose de 10 mg/kg permet d'atteindre une barbitémie efficace à 25 µg/mL.

Éviter d'utiliser en seconde intention un AE qui a les mêmes mécanismes d'action (exemple phénobarbital puis benzodiazépines ; favoriser phénobarbital puis phénytoïne).

La phénytoïne ou la fosphénytoïne ne doivent pas être utilisées avec la lidocaïne. La fosphénytoïne a moins d'effets secondaires cardiovasculaires et cutanés au site de l'injection.

En cas d'hypothermie, les posologies d'entretien de la lidocaïne sont différentes : dose de charge idem qu'en normothermie : 2 mg/kg sur 10 minutes suivis d'une perfusion en continue de 4 mg/kg par heure sur six heures ; puis de 2 mg/kg par heure sur 12 heures puis arrêt de la perfusion.

Pour le phénobarbital et la phénytoïne (ou fosphénytoïne) : dosage sérique du creux de la concentration 24 heures après la dose de charge.

IVL : injection intraveineuse lente.

chez 76 % des enfants, sans effets secondaires cardiaques. Le risque d'arythmie cardiaque secondaire à la lidocaïne est accru en cas d'association à la phénytoïne. **L'association phénytoïne et lidocaïne est donc contre-indiquée**. En dehors d'études observationnelles incluant peu de patients, il n'existe pas d'études randomisées contrôlées d'efficacité et de tolérance de la lidocaïne dans le traitement des convulsions néonatales.

Les effets délétères des antiépileptiques conventionnels

Une dimension supplémentaire doit être considérée dans l'utilisation des AE conventionnels et concerne le **risque d'induction de lésions cérébrales supplémentaires** qui s'ajouteraient à celles provoquées par les convulsions elles-mêmes.

Plusieurs effets délétères neurologiques ont été décrits avec le phénobarbital et la phénytoïne, en particulier une inhibition de la croissance cérébrale, des troubles cognitifs et du comportement qui peuvent persister jusqu'à l'âge adulte.

Chez l'animal immature, l'administration aux taux thérapeutiques usuels de la majorité des AE induit des morts neuronales par apoptose, du fait de l'inhibition de la voie glutaminergique, essentielle au cours du développement normal cérébral, et d'une stimulation excessive des récepteurs $GABA_A$. Des lésions apoptotiques ont été observées avec le phénobarbital, la phénytoïne, le diazépam, et le clonazepam. Ces lésions sont majorées en cas d'association de deux ou plusieurs AE, comme il est fréquemment observé en pratique clinique. Ces constations doivent inciter le clinicien à privilégier l'utilisation d'une **monothérapie en première intention en visant des concentrations plasmatiques optimales avant d'adjoindre un second AE.**

La vitaminothérapie

En cas de crise réfractaires aux AE ou de suspicion d'une maladie métabolique congénitale, un test thérapeutique avec de la vitamine B6 (Bécilan® 50–100 mg/IVL), de l'acide folinique (Lederfoline® 10 mg/24 h per os) et de la biotine (Biotine® 10–50 mg /24 h per os) doit être réalisé.

Vers de nouveaux antiépileptiques

De nouvelles molécules, efficaces et dépourvues de neurotoxicité chez l'animal pourraient trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique des AE utilisés en néonatologie, mais nécessitent d'autres études avant d'envisager de les utiliser en clinique.

Le lévétiracetam ou [(-)-5-α-ethyle-2-oxo-1pyrrolidine acétamides]

Il agirait par l'intermédiaire des protéines 2A des vésicules synaptiques impliquées dans la fusion vésiculaire, l'exocytose et le largage des neurotransmetteurs. Il a l'avantage de pouvoir être administré par voie intraveineuse et, contrairement aux AE de première génération, n'induit pas en expérimentation animale de neuro-dégénérescence de type apoptotique et ne modifie pas le développement synaptique. Plusieurs études de cas ont montré l'efficacité du lévétiracetam utilisé en deuxième ou troisième intention avec des posologies très variables qui ne peuvent pas être recommandées. Dans une des rares études de pharmacocinétique réalisée en période néonatale, le lévétiracetam a été utilisé avec succès par voie intraveineuse en cas de crises réfractaires après une dose de charge de phénobarbital. La posologie efficace était une dose de charge de 40 mg/kg en perfusion de 15 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les huit heures et ceci durant les trois premiers jours de vie chez les nouveau-nés à terme. Ces doses sont à adapter en fonction du taux de la créatininémie. D'autres études sont nécessaires avant de recommander l'utilisation du lévétiracetam à ces posologies.

Le topiramate

C'est un anticonvulsivant qui possède un large spectre d'effets antiépileptiques. À côté de son effet antagoniste des récepteurs AMPA/kainate, le topiramate bloque aussi les canaux calciques voltage-dépendants ainsi que les canaux sodiques. Il possède par ailleurs des effets neuroprotecteurs bien démontrés dans les modèles animaux d'anoxo-ischémie cérébrale. Une forme intraveineuse du topiramate est actuellement disponible. Elle est en cours d'essai chez l'adulte. Des études de pharmacocinétique sont nécessaires avant de recommander son utilisation en néonatologie.

Quand faut-il traiter les convulsions néonatales ?

Il est important de faire la preuve de l'origine épileptique de tous mouvements anormaux du nouveau-né en ayant systématiquement recours à des enregistrements EEG.

- Certaines causes à l'origine des convulsions doivent être systématiquement recherchées. Ce sont essentiellement les causes métaboliques et infectieuses. La correction des anomalies métaboliques les plus fréquentes (hypoglycémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie) suffit dans la majorité des cas à arrêter les convulsions.
- Lorsqu'il n'existe pas de traitement étiologique et que les convulsions se poursuivent ou se répètent, il est fortement recommandé de traiter les crises cliniques :
  – en cas d'état de mal épileptique défini comme une activité critique clinique ou électrique continue d'au moins 30 minutes ou des crises récurrentes qui occupent plus de 50 % d'un tracé EEG sur 30 minutes ;
  – les crises convulsives cliniques si elles durent plus de trois à cinq minutes ou se répètent fréquemment (plus d'une crise par heure) ;
  – les crises électriques isolées, qui durent trois minutes consécutives ou plus ou en cas de récurrences fréquentes : trois crises brèves de 30 secondes sur une période d'une heure. Voir également l'encadré 89.2.

Quand arrêter les antiépileptiques ?

L'encadré 89.3 rapporte les cas dans lesquels il convient d'arrêter les anticonvulsivants.

Le manque d'études contrôlées randomisées dans ce domaine rend difficile la formulation de recommandations. La plupart des auteurs admettent (avis d'experts) qu'**une fois les crises arrêtées, la durée du traitement doit être la plus courte possible** (à la sortie de l'hospitalisation ou après six à 12 semaines en cas de lésions cérébrales sévères associées) à cause de la haute toxicité d'un traitement prolongé par le phénobarbital, de la cessation des convulsions néonatales (le plus souvent en quelques jours), et du faible

ENCADRÉ 89.2 Indications de traitement des crises convulsives du nouveau-né

- En cas d'état de mal épileptique défini comme une activité critique clinique ou électrique continue d'au moins 30 minutes ou des crises récurrentes qui occupent plus de 50 % d'un tracé EEG sur 30 minutes.
- Les crises convulsives cliniques si elles durent plus de trois à cinq minutes ou se répètent fréquemment (plus d'une crise par heure).
- Les crises électriques isolées, qui durent trois minutes consécutives ou plus ou en cas de récurrences fréquentes : trois crises brèves de 30 secondes sur une période d'une heure.

ENCADRÉ 89.3 Quand arrêter les anticonvulsivants (AE)

- **En cas d'examen neurologique normal** et/ou d'un EEG normal, les AE peuvent être arrêtés après une période de 72 heures sans convulsions.
- **En cas d'anomalies neurologiques modérées** (cliniques, EEG) les AE peuvent être arrêtés à la fin de l'hospitalisation.
- **En cas d'anomalies neurologiques sévères** (encéphalopathie sévère, accident vasculaire ischémique étendu…) le traitement AE sera maintenu pour une période plus prolongée, à discuter au cas par cas.

risque de récidive à court terme. La récidive des crises après l'arrêt des AE doit faire envisager l'utilisation d'un traitement mieux adapté.

Conclusion

La résistance des convulsions néonatales aux anticonvulsivants conventionnels est fréquente. Ceci est à l'origine d'escalades thérapeutiques dont la nocivité sur le cerveau en développement est actuellement bien démontrée. La mise en évidence récente de mécanismes physiopathologiques spécifiques à la période néonatale expliquerait l'efficacité partielle des AE conventionnels actuels. Elle ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques dont certaines font l'objet d'essais thérapeutiques en cours. L'intérêt d'un monitorage EEG continu chez les nouveau-nés à risque élevé de convulsions est essentiel pour confirmer la nature épileptique des mouvements anormaux, et détecter les convulsions subtiles ou d'expression uniquement électrographique.

Pour en savoir plus

Ben Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. Lancet Neurol 2006 ; 5 : 1055–63.

Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. Proc Natl Acad Sci USA 2002 ; 99 : 15089–94.

Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. Cochrane Database Syst Rev 2004 ; CD004218.

Evans D, Levene M. Neonatal seizures. Archives of Diseases in Childhood Fetal and Neonatal Edition 1998 ; 78 : F70.

Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy : a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. Epilepsia 2011 ; 52 : 794–801.

Levene M. Recognition and management of neonatal seizures. Paediatrics and Child Health 2008 ; 18 : 178–82.

Malingre MM, Van Rooij LGM, Rademaker CMA, et al. Development of an optimal lidocaïne infusion strategy for neonatal seizures. Eur J Pediatr 2006 ; 165 : 598–604.

Pressler RM, Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med 2013 ; 18 : 216–23.

Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland : a population-based study. J Pediatr 1999 ; 134 : 71–5.

Saliba RM, Annegers JF, Walker DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County. Texas Am J Epidemiol 1999 ; 150 : 763–9.

Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. Pediatr Neurol 2003 ; 28 : 277–80.

van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG : randomized, controlled trial. Pediatrics 2010 ; 125 : e358–66.

Vento M, de Vries LS, Alberola A. Approach to seizures in the neonatal period : a European perspective. Acta Paediatrica 2010 ; 99 : 497–501.

Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. Pediatr Res 2001 ; 50 : 445–54.

World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. 2011.

Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Child Neurol 2011 ; 26 : 724–8.

Chapitre 90

Prise en charge de l'encéphalopathie anoxo-ischémique

T. Debillon

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

La fréquence de l'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) est d'environ deux à quatre pour 1000 naissances à terme et le pronostic reste sombre : 15 à 20 % de décès et 50 à 75 % de séquelles pour les survivants. Les objectifs de réduire la fréquence de cette pathologie et/ou d'améliorer le pronostic sont toujours d'actualité. Trois étapes importantes conditionnent la survenue de l'EAI et sa gravité. La première est celle de l'accouchement avec un repérage précis de l'asphyxie per natale, à l'origine de l'hypoxie ischémie cérébrale. La deuxième est la naissance avec l'adaptation à la naissance et les soins optimaux pour établir les fonctions cardiorespiratoires. La troisième est la prise en charge en néonatologie avec la reconnaissance de l'EAI, l'évaluation de sa gravité et l'instauration d'un traitement neuroprotecteur.

Le repérage de l'asphyxie pernatale

C'est surtout l'équipe obstétricale qui est concernée mais le néonatologue doit connaitre les difficultés diagnostiques. L'asphyxie per natale du fœtus fait suite à une altération sévère des échanges gazeux utéro-placentaires, se traduisant par une hypoxie sévère et une acidose. Lorsque l'hypoxie est prolongée, le métabolisme fœtal devient anaérobie, avec production excessive de lactates. Les réserves en bicarbonates, substances tampons, sont rapidement consommées d'où un déficit en bases. Il en découle une acidose métabolique, qui est mise en évidence au sang capillaire prélevé au scalp durant l'accouchement ou au sang du cordon à la naissance.

La surveillance du RCF en continu durant la phase active du travail est une recommandation pour la pratique clinique confirmée en 2008. C'est l'élément essentiel pour repérer l'asphyxie per natale, avec une distinction entre des tracés à risque faible, modéré ou important d'acidose. En dehors de la bradycardie fœtale, la perte de la variabilité prolongée du RCF ou le rythme sinusoïdal sont considérés comme des tracés à très haut risque. L'analyse du RCF, pour la prédiction d'une acidose, comporte une bonne sensibilité et valeur prédictive négative mais une mauvaise spécificité et valeur prédictive positive. Ceci explique que bon nombre de fœtus peuvent présenter des anomalies de RCF et finalement une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Pour contourner cette difficulté, les équipes obstétricales utilisent des moyens d'investigation supplémentaires comme le pH et le dosage des lactates sur sang capillaire prélevé au scalp et plus rarement l'analyse du segment ST de l'électrocardiogramme fœtal.

Après la naissance, devant un tableau neurologique aigu et afin de le relier à une origine asphyxique, le néonatologue doit utiliser les critères diagnostiques de l'asphyxie per partum admises dans la littérature internationale. À l'origine, ces critères sont établis pour relier une infirmité motrice de l'enfant à une asphyxie per partum. Plusieurs d'entre eux peuvent être utilisés dès la période néonatale précoce. Ils sont présentés sur le tableau 90.1. L' encadré 90.1 indique les différents éléments qui doivent être transmis à l'équipe néonatale par l'équipe obstétricale, lors du transfert d'un nouveau-né pour un tableau neurologique aigu évoquant une EAI.

L'adaptation à la naissance

Un score d'Apgar ≤ 5 à 5 ou 10 minutes concerne la plupart des enfants atteints d'EAI (80 à plus de 90 % des cas selon les séries). Les soins de réanimation sont quasi constants avec très fréquemment la nécessité d'une intubation immédiate. Ces soins sont fondamentaux car ils limitent le risque de séquelles ultérieures lorsqu'ils sont optimaux. Tout doit donc être organisé pour anticiper au maximum leur réalisation :

Tableau 90.1 Critères nécessaires pour rattacher une infirmité motrice d'origine cérébrale à une asphyxie per partum.

Critères majeurs (tous présents)	Critères mineurs
Acidose métabolique per partum ou au cordon sur l'artère ou chez le nouveau-né avant une heure de vie. – pH < 7,0 et Base > – 12 mmol/L Tableau neurologique aigu en période néonatale précoce chez un enfant d'âge gestationnel > 34 SA. Infirmité motrice chez l'enfant : – de type quadriplégie spastique ; – de type dyskinétique. Exclusion d'autres causes identifiables : traumatique, infectieuse, génétique ou hématologique (anomalie de la coagulation).	Événement sentinelle hypoxique survenant immédiatement avant ou pendant le travail. Anomalies du RCF survenant habituellement après un événement sentinelle alors que le RCF était auparavant normal : – bradycardie fœtale brutale et prolongée ; – absence de variabilité du RCF associée à des décélérations répétées de type tardif ou variable. Score d'Apgar entre 0 et 3 à 5 min de vie. Défaillance multiviscérale précoce (72 premières heures de vie). Imagerie cérébrale néonatale précoce montrant des anomalies non focalisées, d'apparition récente.

ENCADRÉ 90.1 Questions à poser par le néonatologue à l'équipe obstétricale pour raisonner devant un nouveau-né avec détresse neurologique afin de déterminer son éventuelle origine hypoxique ischémique

- Existe-t-il une complication obstétricale per partum possiblement responsable d'une hypoxie fœtale ?
- Le fœtus a-t-il présenté des anomalies brutales du RCF alors que le rythme était auparavant normal ?
- Quelle est la couleur du liquide amniotique en début de travail et en cours de travail ?
- Le pH au cordon a-t-il été fait ? A-t-il été réalisé en artériel ou veineux ? Quelle est la valeur du pH ? Quelles sont les valeurs du CO_2, du base déficit pour faire la part métabolique et respiratoire de l'acidose ?
- Quel est le score d'Apgar de l'enfant à M1, M3, M5 et M10 et détail des manœuvres de réanimation en salle de naissance ?
- Au décours de la période d'adaptation (après M10/M15) quels sont les signes neurologiques anormaux (détailler la conscience, le tonus, la motricité spontanée et provoquée, l'état des pupilles, la ventilation spontanée ou non, la fréquence cardiaque de base) ?
- Quelle est la valeur de la glycémie capillaire au décours de la réanimation en salle de naissance et de la température corporelle ?

appel du pédiatre en anténatal, vérification du matériel avant la naissance, attribution précise du rôle auprès du nouveau-né parmi tous les intervenants, le plus expérimenté assurant les soins urgents de réanimation cardiorespiratoire (voir chapitre 24). La toxicité de l'oxygène, par l'intermédiaire de la production de radicaux libres oxygénés, peut aggraver les lésions d'apoptose des cellules du système nerveux central. Afin de limiter ce risque d'hyperoxie, le capteur de saturation doit être placé au membre supérieur droit afin d'avoir une mesure dans le territoire sus-ductal. Immédiatement après la réanimation, il est conseillé de rapidement contrôler la glycémie capillaire puisque le stress lié à l'asphyxie peut s'accompagner d'un épuisement des réserves énergétiques glucidiques et, par voie de conséquence, d'unehypoglycémie. La température corporelle est mesurée et il n'est pas recommandé à ce stade, de placer l'enfant en hypothermie (HT). La température doit être maintenue entre 36 et 37 °C mais jamais au-delà.

Les soins en néonatologie

L'enfant sera rapidement transféré en unité de réanimation néonatale afin de confirmer le diagnostic d'EAI, apprécier sa gravité et instaurer la neuroprotection. Secondairement, l'équipe de néonatologie devra apprécier le pronostic, ce qui peut conduire à des discussions éthiques de limitation des soins de réanimation.

L'étape diagnostique

Cette étape doit être conduite rapidement car elle conditionne l'application ou non de l'HT corporelle globale pour la neuroprotection. Elle est clinique, complétée par l'électrophysiologie. L'imagerie cérébrale, à ce stade, n'a pas d'intérêt pour confirmer l'existence de lésions ischémiques : l'échographie transfontanellaire initiale n'aura pour but que d'éliminer une hémorragie intracrânienne parfois associée.

La clinique

Le score de Sarnat et Sarnat reste le plus utilisé pour objectiver l'atteinte neurologique. Cette classification électroclinique distingue trois stades : le premier correspond à un état d'hyperexcitabilité qui dure en général moins de 48 heures, avec un EEG normal. Pour le deuxième, les modifications de tonus et réactivité sont fréquemment accompagnées de convulsions et l'EEG montre un tracé discontinu et d'amplitude diminuée. Le troisième stade correspond au coma aréactif ou à un état de mal convulsif avec un tracé EEG profondément discontinu et aréactif. Le score de Thompson est aussi proposé. Il évalue le tonus, les réflexes archaïques, la ventilation et la tension de la fontanelle avec, pour chaque item, une cotation selon quatre grades. En dehors de leur utilité pour objectiver l'atteinte neurologique, ces scores ont été corrélés au risque précoce de décès, mais aussi au devenir à 12 ou 24 mois.

Électrophysiologie (voir également chapitres 99 et 100)

L'électrophysiologie permet de confirmer l'atteinte cérébrale et deux méthodes sont actuellement disponibles.

L'EEG standard permet de distinguer les tracés discontinus type A ou B selon l'existence ou non de figures physiologiques, tracés de faible amplitude avec des ondes thêta, tracés paroxystiques (*burst suppression*) ou tracés totalement inactifs. Il est néanmoins difficile de l'obtenir

systématiquement, dans les unités de réanimation françaises, en particulier la nuit. Une alternative intéressante est *l'EEG d'amplitude*, qui permet d'obtenir un monitoring continu au lit du malade dans des conditions simples de réalisation. Le tracé est enregistré à partir d'une ou deux dérivations, les électrodes étant posées facilement par les soignants de néonatologie. Le signal enregistré est un signal d'amplitude, qui est filtré, comprimé et lissé pour faciliter sa lecture. Trois types de tracés sont identifiés selon l'amplitude minimale et maximale : tracé normal, modérément ou sévèrement altéré, permettant d'orienter le clinicien vers la gravité de l'EAI, de le guider pour les choix thérapeutiques. Ce monitoring ne remplace pas l'EEG standard puisque le champ d'exploration cérébrale est beaucoup plus limité. L'EEG standard sera répété après l'admission, à 48 ou 72 heures de vie puis au septième jour de vie. Le type de tracé et le délai avec lequel celui-ci se normalise sont les deux paramètres à prendre en compte pour établir un pronostic. Les tracés inactifs, pauvres avec des images thêta, paroxystiques ou discontinus, prolongés au-delà de 48 heures sont péjoratifs.

L'étape thérapeutique

Les lésions cellulaires cérébrales de l'EAI se constituent en deux temps. Le premier est contemporain de l'événement anoxo-ischémique et constitué de lésions immédiates de nécrose. Le second survient durant les heures ou jours suivant la naissance, avec apparition secondaire de lésions d'apoptose. Un intervalle libre est alors défini d'une durée approximative de quelques heures, chez le nouveau-né à terme. L'enjeu des traitements administrés durant les premières heures de vie est d'intervenir durant cet intervalle pour limiter les lésions cérébrales secondaires.

L'hypothermie thérapeutique

L'hypothermie corporelle globale est la stratégie neuroprotectrice recommandée depuis plusieurs années. L'enfant est refroidi à une température corporelle globale entre 33 et 34 °C dans un délai de moins de six heures après la naissance. La durée est de 72 heures, qu'il convient de respecter puisque l'efficacité est démontrée uniquement avec ces conditions de réalisation. L'HT doit être proposée *en unité de réanimation* avec assistance ventilatoire, monitoring cardiorespiratoire, analgésie par morphinique. Toutes ces recommandations sont détaillées dans le texte rédigé par la Société Française de Néonatologie et résumées sur l'encadré 90.2. Seuls les nouveau-nés d'AG > à 36 SA et qui présentent une EAI de grade II ou III sont candidats à une HT. Pour poser l'indication, trois critères sont exigés : critères d'anoxo-ischémie per natale, critères qui démontrent l'existence d'une EAI, et critères de gravité certaine de cette pathologie (encadré 90.3). Tous ces éléments sont à réunir avant la sixième heure de vie, imposant une parfaite communication obstétrico-pédiatrique et une rapidité d'intervention des SAMU afin de transférer le nouveau-né au plus vite en réanimation.

L'HT réduit significativement le taux combiné de décès et séquelles graves à 18 mois (RR = 0,81, IC 95 % 0,71–0,93). L'HT augmente la chance de survie avec un examen neurologique normal à 18 mois (RR = 1,53, IC 95 % 1,22–1,93). La mortalité est réduite (RR = 0,78, IC 95 % 0,66-0,93), avec un nombre de sujets à traiter de 14 (IC 95 % 8–47). Le bénéfice a 18 mois est constaté autant pour les formes graves d'EAI que les intermédiaires. Au-delà de 18 mois, à l'âge de six-sept ans, le score composite (décès et QI < 70) est significativement diminué chez les enfants traités.

D'autres moyens de neuroprotection

D'autres agents neuroprotecteurs sont en cours d'étude. Celui qui semble le plus proche de l'application clinique courante est *l'érythropoïétine*. Plusieurs études pilotes ont montré un bénéfice à court terme et une bonne tolérance. Les doses testées varient entre 300 et 2500 UI/kg et sont donc nettement plus importantes que celles prescrites pour la prévention de l'anémie. Actuellement, aucune recommandation ne peut être formulée. Les autres molécules

ENCADRÉ 90.2 **Recommandations pratiques pour le traitement neuroprotecteur d'une EAI.**

- Nouveau-né hospitalisé en réanimation avec monitoring cardiorespiratoire.
- Âgé de moins de six heures de vie.
- Avec une encéphalopathie anoxo-ischémique de grade II ou III selon la classification de Sarnat, d'origine per natale.
- Utilisation d'un système de refroidissement asservi à la température de l'enfant pour amener la température corporelle globale entre 33 et 34 °C.
- Hypothermie corporelle maintenue pendant 72 heures.
- Monitoring de la température rectale.
- Réchauffement progressif sur 6 à 12 heures en fin de traitement pour éviter les hypotensions.
- Analgésie morphinique pendant toute la procédure.

ENCADRÉ 90.3 Critères d'inclusion des nouveau-nés dans les protocoles de soins d'hypothermie contrôlée en cas d'encéphalopathie hypoxique-ischémique selon les recommandations de la SFN.

Évaluation par les trois critères successifs A, B et C listés ci-dessous (A + B + C = hypothermie pour 72 heures).

A – Nouveau-né ≥ 36 SA et un poids de naissance ≥ 1800 g né dans un contexte d'asphyxie périnatale : événement aigu périnatal (exemple : décollement placentaire, prolapsus du cordon et/ou anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal : décélérations tardives ou variables répétées, baisse de la variabilité, absence d'accélérations) avec au moins UN des critères suivants :

1. **Apgar ≤ 5 à 10 minutes après la naissance.**
2. **Réanimation (intubation endotrachéale ou ventilation au masque) à 10 minutes.**
3. **Acidose définie par pH < 7 au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance.**
4. **BD ≥ 16 mmol/l ou taux de lactates ≥ 11 mmol/l au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance.**
5. **En l'absence de gaz du sang OU en cas de pH compris entre 7,01 et 7,15 OU BD compris entre 10 à 15,9 mmol/l, l'enfant doit avoir un contexte d'asphyxie périnatale ET le critère 1 ou 2.**

Si l'enfant remplit les critères A, faire l'évaluation neurologique en utilisant les critères B.

B – Encéphalopathie modérée à sévère. Atteinte des fonctions corticales : léthargie (réponses aux stimulations : réduites) ou coma (réponses aux stimulations : absentes) ET au moins UN ou plus des signes suivants :

1. **Hypotonie globale ou limitée à la partie supérieure du corps.**
2. **Réflexes anormaux : Moro (faible ou absent) ou anomalies oculomotrices ou pupillaires (pupilles serrées ou dilatées non réactives).**
3. **Succion absente ou faible.**
4. **Convulsions cliniques. Si l'enfant remplit les critères A et B, faire une évaluation électrophysiologique avec un EEG et/ou un aEEG.**

C – Trente minutes d'enregistrement d'EEG (huit électrodes) et/ou un aEEG réalisés après une heure de naissance et 30 minutes après une injection de phénobarbital si nécessaire sont indispensables pour poursuivre l'hypothermie réglée. EEG ou aEEG qui montrent des anomalies du tracé de fond avec UN des critères péjoratifs suivants à l'EEG standard ou à l'amplitude EEG (aEEG) :

1. **Critères d'anomalies à l'EEG standard huit électrodes :**
   - **tracé paroxystique sans figures physiologiques (*burst suppression*) ;**
   - **tracé très pauvre enrichi de quelques ondes thêta ;**
   - **tracé inactif (amplitude < 5μV) ;**
   - **activité critique continue.**
2. **Critères d'anomalies aEEG :**
   - **tracé discontinu – modérément anormal – limite inférieure 10μV ;**
   - **tracé discontinu – sévèrement anormal – limite inférieure < 5μV et limite supérieure < 10μV ;**
   - **tracé paroxystique (*burst suppression*).**
3. **Activité critique continue.**

potentiellement candidates sont le *sulfate de magnésium*, déjà utilisé pour la neuroprotection chez le prématuré, et la *mélatonine*. Ces traitements pourraient à l'avenir être associés à l'HT afin d'en augmenter l'efficacité.

La prise en charge globale

À côté des traitements neuroprotecteurs, les mesures classiques de réanimation doivent être mises en œuvre pour limiter le risque de lésions secondaires : stabilité hémodynamique et de l'oxymétrie, normocapnie, sédation analgésie, homéostasie hydro-électrolytique avec stabilité de la natrémie, la glycémie, la calcémie et la magnésémie, traitement anticonvulsivant en cas de crise documentée. L'administration systématique d'anticonvulsivant durant les premières heures de vie est proscrite : elle gêne l'évaluation clinique et électrophysiologique précoce et n'a aucun bénéfice démontré. L'administration d'anticonvulsivant face à des crises cliniques ou des crises électrocliniques est justifiée (voir chapitre 89).

L'étape du pronostic

C'est la question fondamentale posée rapidement par les parents. Dès les premiers entretiens avec la famille, il convient de l'évoquer directement, en expliquant aux parents comment elle va être abordée.

L'anamnèse obstétricale, le score d'Apgar, le pH au cordon sont des éléments discutables pour établir un pronostic, alors qu'ils sont fiables pour documenter l'asphyxie périnatale et sa gravité (voir supra). Certaines situations obstétricales comme la rupture utérine et les décollements placentaires sont plus à risque d'EAI mais leur présence ne permet pas de prédire la gravité de celle-ci. *Les valeurs du score d'Apgar et/ou de pH* pour le pronostic ne sont intéressantes que pour des valeurs extrêmes (Apgar nul ou < 3 à M10 et pH < 6,7).

Le pronostic va s'appuyer sur la *clinique* (évaluation régulière du score de Thompson, de Sarnat) en objectivant la sévérité de l'atteinte neurologique mais aussi son délai de récupération.

L'évolution *électrophysiologique* est aussi primordiale (voir supra). Le délai de récupération de tracés sévèrement altérés est important à analyser car leur valeur péjorative est atténuée si la récupération d'un tracé normal ou subnormal est rapide (moins de 48 à 72 heures).

ENCADRÉ 90.4 Quand et quels examens réaliser pour une EAI ?

Score clinique (Thompson ou Sarnat). Prévoir une réévaluation à J1, J2 et J3 puis J7.

Bilan biologique :

- Premières heures de vie : acidose métabolique ? hyperlactatémie ? Exploration de la fonction cardiaque, hépatique et rénale.
- Bilan biologique quotidien : à adapter à la situation de réanimation cardiovasculaire, hépatique, rénale et hématologique. Surveillance hydroélectrolytique quotidienne, surtout si l'enfant est en hypothermie (calcémie et magnésémie).

Électrophysiologie :

- Monitoring par EEG d'amplitude durant les 72 premières heures et ceci, dès l'admission.
- EEG standard à J1/J3 et J7.

Imagerie :

- Échographie transfontanellaire à l'admission pour éliminer une pathologie hémorragique intracérébrale associée (rare).
- Programmer une IRM entre la fin de l'HT et la deuxième semaine de vie.

Enfin *l'imagerie cérébrale* complète cette évaluation. La plupart des équipes ont plutôt développé une approche par résonnance magnétique (IRM) plutôt que par échographie. L'IRM doit être réalisée au bon moment et pour les séquences T1 et T2, leur pertinence pour le pronostic est meilleure, en particulier en termes de sensibilité, lorsqu'elles sont réalisées à partir de la deuxième semaine de vie. Pour les séquences de diffusion, elles permettent de repérer plus précocement les lésions en étant réalisées dès les premiers jours de vie, avec une sensibilité entre 58 et 79 % et une spécificité de plus de 85 %. Les lésions sont, pour les plus sévères, de localisation cortico-sous corticale ou des noyaux gris centraux. Au niveau du bras postérieur de la capsule interne, la perte du signal physiologique correspondant à la myélinisation (hypersignal T1 et hyposignal T2) a été reliée à un mauvais devenir à l'âge de deux ans. Les dates optimales de réalisation des examens, tant pour l'électrophysiologie que l'imagerie sont fondamentales à connaitre car la pertinence des résultats en dépend. Un récapitulatif de ces dates est indiqué sur l'encadré 90.4.

Conclusion

L'EAI est une maladie qui répond à des critères diagnostiques précis et associe un tableau neurologique aigu à une asphyxie per natale. L'évaluation initiale de sa gravité est un élément fondamental pour déterminer les stratégies neuroprotectrices. L'HT est une mesure généralisée depuis plusieurs années qui modifie le pronostic à 18 mois de l'EAI. L'évaluation du pronostic se fera avec la conjonction des examens cliniques, électrophysiologiques et d'imagerie.

Pour en savoir plus

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Neonatal encephalopathy and cerebral palsy : executive summary. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 780–1.

Chatagner A, Hüppi P, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S. Erythropoiétine et neuroprotection. Arch Pediatr 2010 ; 17 : S78–84.

Chevallier M, Ego A, Cans C, Debillon T. Adherence to Hypothermia Guidelines : A French Multicenter Study of Fullterm Neonates. PLoS One 2013 ; 8.

d'Allest AM, Andre M, Radvanyi-Bouvet MF. Contribution of electroencephalography to the diagnosis and prognosis of perinatal asphyxia in full-term neonates. Arch Pediatr 1996 ; 3(Suppl 1) : 254s–6s.

Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic ischemic encephalopathy. Early Hum Dev 2010 ; 86 : 329–38.

Martin A. Fetal Heart rate during labour : definitions and interpretation. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37(Suppl) : S34–45.

Martinez Biarge M, Madero R, Gonzales A, et al. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. Am J Obstet Gynecol 2012 ; 206 : 148 e1-7.

Murray DM, Bala P, O'Connor CM, et al. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. Dev Med Child Neurol 2010 ; 52 : e55–9.

Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury : clinical presentation, lesions and outcome. Pediatr Radiol 2006 ; 36 : 582–92.

Saliba E, Debillon T. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns. Arch Pediatr 2010 ; 17(Suppl 3) : S67–77.

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976 ; 33 : 696–705.

Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcome after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. N Engl J Med 2012 ; 366 : 2085–92.

Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy : an updated systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2012 ; 166 : 558–66.

Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr 1997 ; 86 : 757–61.

Van laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy : a systematic review. Pediatrics 2013 ; 131 : 88–98.

Chapitre 91

Les accidents vasculaires cérébraux néonatals

E. Saliba

PLAN DU CHAPITRE

Les accidents vasculaires cérébraux néonatals (AVC) sont les conséquences d'une interruption du débit sanguin cérébral au niveau d'une des principales artères cérébrales suite à un embole ou une thrombose, (accidents vasculaires artériels ischémiques; AVCI) ou d'une thrombose d'une veine cérébrale majeure telle que les sinus veineux (thromboses du sinus veineux, TSV). Les AVCI surviennent entre la 20e semaine de vie fœtale et le 28e jour postnatal. Les AVCI peuvent être distingués entre AVCI fœtaux, diagnostiqués avant la naissance par l'imagerie fœtale ou les examens anatomopathologiques, et AVCI néonatals diagnostiqués entre la naissance et le 28e jour de vie (y compris chez les nouveau-nés prématurés). On parlera d'AVCI présumés (mais non certains) d'origine périnatale quand ils se révèlent après le 28e jour de vie.

Les accidents vasculaires artériels ischémiques à révélation néonatale (AVCI)

L'épidémiologie

Les accidents vasculaires artériels ischémiques du nouveau-né (AVCI), dénommés aussi infarctus cérébraux artériels périnatals (ICP) à révélation néonatale, sont des événements qui surviennent pendant la période fœtale ou néonatale avant les 28 premiers jours de vie. Les AVCI constituent la forme la plus fréquente des AVC avec une prévalence chez les nouveau-nés à terme de 1/2800 à 1/5000 naissances et une prédominance dans le sexe masculin. Les AVCI seraient encore plus fréquents chez le nouveau-né prématuré avec une prévalence de 1/1000 naissances avant 34 semaines d'aménorrhée.

Les facteurs de risque des AVCI

L'étiologie des AVCI n'est pas claire. Plusieurs facteurs de risque de risque maternels, placentaires et néonatals ont été décrits. Ils sont résumés dans le tableau 91.1 et détaillés dans l'encadré 91.1.

Tableau 91.1 Facteurs de risque des AVCI.

Type de risque	Facteur de risque
Maternel	Maladies thromboemboliques Thrombophilie Maladies auto-immunes Antécédents de stérilité Pré-éclampsie Infections, fièvre maternelle Tabagisme
Fœtal/néonatal	Thrombophilie Cardiopathies congénitales Asphyxie périnatale Apgar < 7 à 5 minutes Infection Hypoglycémie
Placentaire	Chorioamniotite Infarctus placentaires Hypotrophie placentaire (< 10e percentile)

Les manifestations cliniques

Les **convulsions néonatales** (voir chapitre 89) constituent le mode de présentation le plus fréquent des AVCI. Dans 90 % des cas elles surviennent **dans les trois premiers jours de vie**. Dans la majorité des cas on ne retrouve pas d'antécédent de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine et, le plus souvent, il s'agit de nouveau-nés dits asymptomatiques, qui avaient rejoint leur mère en suite de couche. Les convulsions sont **focales dans 50 % cas d'AVCI unilatéral**.

Les AVCI peuvent aussi se manifester par des **apnées**, une **hypotonie**, des **difficultés alimentaires**. Dans la cohorte française d'AVCI, 46 % des 100 nouveau-nés inclus avaient des anomalies du tonus et 36 % des anomalies de la vigilance.

Chez les nouveau-nés prématurés, la symptomatologie est plus frustre, à type **d'apnées**, ou **d'hypotonie**, et le diagnostic d'AVCI est le plus souvent réalisé par l'ETF systématique. Il est rare de retrouver à l'examen clinique une latéralisation des signes avec une asymétrie au niveau des mouvements spontanés ou des reflexes archaïques.

L'existence d'une hémiplégie en période néonatale est rare et n'apparaitra que plus tardivement.

L'EEG

L'EEG confirme le diagnostic de convulsions surtout dans les formes atypiques et/ou paucisymptomatiques. En cas d'AVCI unilatéral, les crises électriques sont souvent unilatérales. La persistance d'anomalies du tracé de fond après la disparition des crises électriques est un indicateur d'un mauvais devenir neuromoteur.

ENCADRÉ 91.1 Approche physiopathologique des facteurs de risque

La grossesse est une période d'hypercoagulabilité relative, durant laquelle les taux de protéine S et C sont abaissés, tandis que ceux de la thrombine, du facteur V, facteur VII et fibrinogène sont élevés. L'addition à ce profil particulier de la grossesse normale d'une anomalie congénitale ou acquise de la coagulation (thrombophilie) peut induire la formation de thromboses chez la mère ou son enfant. Au niveau du placenta, les thromboses peuvent être responsables d'avortement, de pré-éclampsie, et de restriction de la croissance fœtale. Sur la face fœtale du placenta, les thromboses constituent une source d'emboles qui peuvent court-circuiter la circulation hépatique et pulmonaire et gagner le cerveau fœtal.

Plusieurs formes acquises ou congénitales de thrombophilie chez la mère et/ou chez le fœtus pouvant être responsables de formation de thrombi dans la circulation maternelle ou fœtale ou au niveau du placenta ont été décrits. Ces anomalies prothrombotiques ne doivent pas cependant être considérées comme seules causales dans la survenue d'AVCI chez l'enfant. En effet, la majorité des femmes enceintes ayant des antécédents de thrombophilie resteront asymptomatiques sans augmentation significative de l'incidence des AVCI chez leurs nouveau-nés.

L'état « pro-inflammatoire » normalement présent pendant la grossesse augmenterait aussi le risque de coagulopathies du fait des interactions entre les facteurs pro-inflammatoires et prothrombotiques. Ce risque est aussi augmenté en cas de survenue d'infections maternelles.

Des anomalies acquises de la coagulation maternelle, telle que la présence d'anticorps antiphospholipides, peuvent aussi prédisposer à des AVCI chez le fœtus ou le nouveau-né. Les mères ayant un taux élevé d'anticorps antiphospholipides sont à risque élevé de faire des thromboses veineuses ou artérielles ainsi que des complications gravidiques.

Certaines anomalies de la coagulation chez la mère et/ou son nouveau-né sont significativement associées aux AVCI (OR 6,7, 95 % IC 3,8 à 11,7). Les anomalies le plus souvent retrouvées sont une augmentation de la lipoprotéine (a) (> 30 mg/dl). Des augmentations des risques de survenue d'AVCI ont été rapportées pour des mutations du facteur V Leiden G1691A et du facteur II G20210A. La mutation MTHFR C677T serait un facteur thrombogénique uniquement en cas d'un taux élevé d'homocystéinémie. Il est à noter que la majorité des études qui rapportent les associations entre polymorphismes génétiques des facteurs prothrombotiques et AVCI comportent des biais qui sont le faible nombre de patients inclus, l'hétérogénéité des patients qui mélangent nouveau-nés et enfants plus âgés, des origines géographiques différences, et l'absence de groupe contrôle. Des études plus récentes ne retrouvent pas d'associations significatives entre les différents polymorphismes génétiques des facteurs thrombotiques et la survenue d'AVCI. Toutes ces faiblesses de la littérature rendent difficile l'établissement de recommandations pour la recherche systématique de thrombophilie en cas d'AVCI suggérant que les facteurs génétiques jouent un rôle mineur dans l'étiologie des AVCI et renforçant ainsi l'importance des autres facteurs de risque maternels et néonatals. Cette hypothèse est aussi soutenue par le très faible taux de récidive (3 %) des AVCI.

Parmi les autres facteurs de risque maternels, les antécédents de stérilité, la pré-éclampsie, le tabagisme, la fièvre maternelle ou la chorioamniotite ont été retrouvés significativement associés à la survenue d'AVCI.

Une **mauvaise adaptation à la vie extra-utérine** (score d'Apgar < 7 à 5 minutes), une hypoglycémie < 2 mmol/l, et un état septique sont des facteurs de risque néonatals significativement associés à la survenue d'AVCI.

Il est actuellement de mieux en mieux établi que c'est l'association de plusieurs de ces facteurs de risque qui prédisposerait à la survenue d'AVCI.

L'imagerie cérébrale

Le rôle du scanner cérébral est limité à cause de son faible pouvoir de détection des lésions parenchymateuses et un taux excessif d'irradiation et n'est donc pas conseillé.

L'ETF est un examen de routine facilement utilisable au lit du patient. Son utilisation doit cependant être faite selon une procédure bien stricte en profitant des quatre fenêtres acoustiques. Malgré cela, la sensibilité de l'ETF pour le diagnostic des AVCI est très faible.

L'examen de choix est l'IRM. La distinction entre les infarctus ischémiques et hémorragiques peut être facilement réalisée par l'IRM qui apporte des informations complémentaires pour la localisation et l'étendue de l'AVC et surtout pronostiques. Les séquences utilisées à l'IRM doivent comprendre les **séquences conventionnelles T1 et T2, les séquences de diffusion et une angiographie IRM**.

- Les séquences de diffusion peuvent mettre en évidence, quelques heures seulement après l'accident, l'œdème cytotoxique. La visualisation des lésions par la séquence de diffusion est de courte durée dans les deux à quatre jours qui suivent l'AVCI.
- La très bonne détection par l'IRM du site de la lésion et de son étendue permet de prédire le devenir neuromoteur. L'implication du **cortex cérébral, des noyaux de la base et du bras postérieur de la capsule interne est fortement associée à la survenue d'une hémiplégie controlatérale**

et ceci indépendamment de la taille de l'infarctus, de même que les atteintes des pédoncules cérébraux.

La majorité des AVCI sont unilatéraux et surviennent au niveau de l'hémisphère gauche dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) mais les branches atteintes varient en fonction du terme : essentiellement les branches corticales chez le nouveau-né à terme ; plutôt les branches lenticulostriées chez le nouveau-né prématuré (figure 91.1).

Le bilan étiologique d'un AVCI (tableau 91.2)

Avant toute évaluation complémentaire chez la mère et/ou son enfant, une **anamnèse détaillée des antécédents maternels et du déroulement de la grossesse** et de l'accouchement doit être obtenue. On insistera sur la recherche **d'antécédents familiaux** d'anomalies de la coagulation, d'épisodes thromboemboliques, de handicaps moteurs ou mentaux, ainsi que de fausses couches à répétition.

Chez le nouveau-né, un **examen clinique détaillé** est indispensable, complété par :

- une échocardiographie pour exclure des anomalies cardiaques (thrombus intracardiaque, shunt droit gauche, anomalies structurales) ;
- un examen des vaisseaux du cou par Doppler ou lors d'une angiographie IRM ;
- un bilan d'hémostase, un hémogramme avec numération plaquettaire ;
- la recherche d'anomalies électrolytiques.

Un examen anatomopathologique du placenta est aussi requis.

Il n'existe **pas de consensus concernant la réalisation d'un bilan prothrombotique** chez le nouveau-né atteint, chez sa mère, ou les autres membres de la famille. Ce dépistage pourrait avoir plusieurs buts :

- améliorer notre compréhension des étiologies des AVCI ;
- permettre d'anticiper les futures grossesses ;

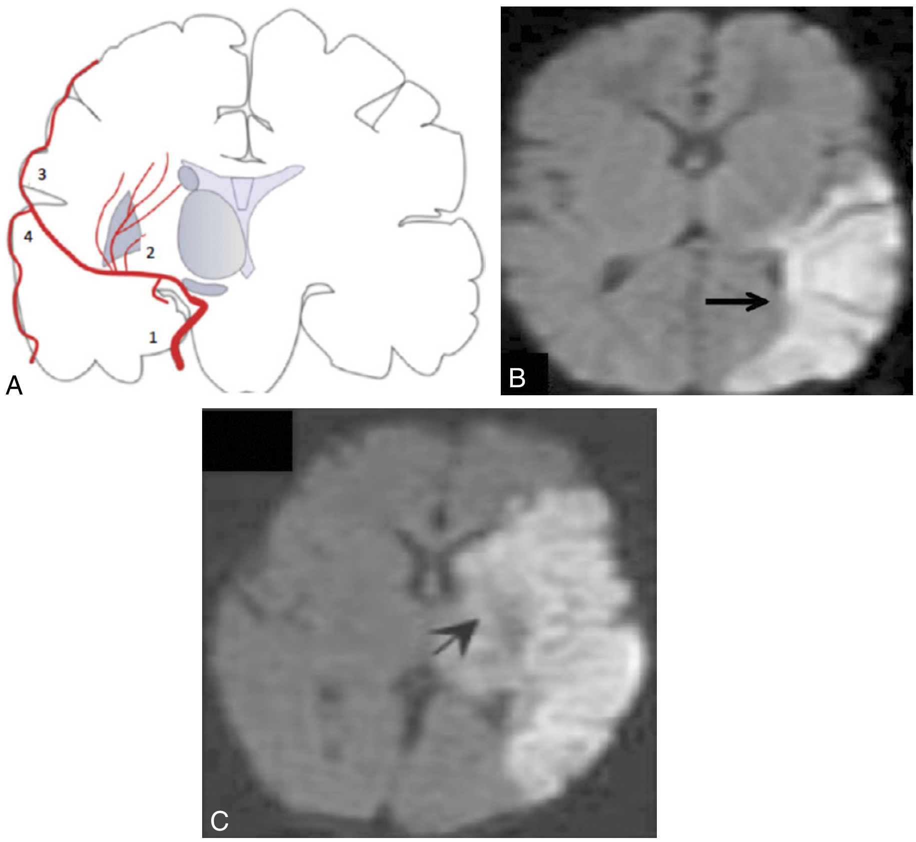


Figure 91.1

AVCI.

A : Schéma anatomique de l'artère cérébrale moyenne (ACM) et de ses branches (1 : tronc ; 2 : branches lenticulostriées ; 3–4 : branches corticales antérieures et postérieure).

B-C : IRM de diffusion ; B : AVC localisé dans le territoire de l'ACM ; C : AVC étendu et profond impliquant les noyaux gris de la base et la capsule interne.

Tableau 91.2 Explorations devant un AVCI.

Examen anatomopathologique du placenta – Poids placentaire – Thrombus – Infarctus **Nouveau-né** – IRM cérébrale ; angio IRM ; vaisseaux du cou – Échocardiographie – Hémostase (TP, TCA, fibrinogène, D-dimères) ; hémogramme, plaquettes – Électrolytes **Évaluation d'une thrombophilie*** – Lipoprotéine (a) > 30 mg/dl – Anticorps antiphospholipides : lupus anticoagulant, anticardiolipine (en cas d'anomalies à confirmer trois mois après) – Déficits en protéine C ou S (chez la mère, trois mois après l'accouchement ; chez le nouveau-né si anomalies à répéter trois à six mois après) – Déficit en antithrombine (AT) – Dosage homocystéinémie – Polymorphismes génétiques : FV Leiden ; FII G20210A**

* L'évaluation d'un état thrombophilique chez la mère ou le nouveau-né est à proposer de façon individualisée en fonction des autres facteurs de risque. Ces dosages seront proposés aussi bien en cas d'AVCI ou de TSV. Les risques sont d'autant plus élevés qu'il existe plusieurs déficits associés.
** La recherche de polymorphismes génétiques chez l'enfant peut être réalisée à distance de l'accident en fonction des autres facteurs de risque.

- prévoir des mesures prophylactiques dans l'avenir (encadrement d'un geste chirurgical, immobilisation prolongée, contraception).

Cependant, le taux de récidive des AVCI est déjà très faible et la découverte d'un facteur prothrombotique ne diminuera pas davantage ce risque, d'autant que la contribution des facteurs prothrombotiques dans la survenue d'un AVCI est considérée comme faible.

La thérapeutique

Pendant la phase aiguë des AVCI, les **convulsions** seront traitées par des antiépileptiques conventionnels (phénobarbital le plus souvent, voir chapitre 89). Dans la plupart des cas une monothérapie suffit à arrêter les crises. Une hydratation correcte sera assurée et un traitement antibiotique institué en cas d'infection associée. **Il n'est pas recommandé d'utiliser d'agents thrombolytiques**. L'utilisation d'**anticoagulants** (héparine à bas poids moléculaire ; HBPM) est envisagée en cas de cardiopathies thrombogènes, de thrombus intracardiaque, ou de mise en évidence d'un état thrombotique. En cas de récidives d'AVCI, il est recommandé d'utiliser un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant.

Le devenir des AVCI

Le devenir neurologique est variable. Il peut être marqué par la survenue de déficits moteurs, cognitifs, et d'épilepsie. Certains enfants peuvent avoir des atteintes multiples et d'autres peuvent être complètement normaux. Les **atteintes étendues, profondes ou bilatérales, ainsi que la survenue d'une épilepsie séquellaire sont associées à un mauvais devenir neurologique**.

- Le taux de **paralysie cérébrale** varie selon les études. Il serait de l'ordre de 48 % à 59 %. Les hémiplégies, les hémiparésies sont les déficits moteurs les plus fréquents.
- Les **troubles du langage, visuels, cognitifs, et comportementaux** surviendraient dans 20 % à 60 % des cas. Dans la plupart des cas, les déficits neurologiques ne deviennent évidents qu'après plusieurs mois ou années de vie d'où la nécessité d'un suivi spécialisé au moins jusqu'à l'âge scolaire afin de dépister les troubles des apprentissages qui selon certaines études peuvent atteindre 69 % des cas.

L'IRM peut aider à prédire le devenir moteur (voir ci-dessus) mais la localisation d'une lésion n'est pas toujours en rapport avec les séquelles attendues. Ainsi, la latéralité d'une lésion peut ne pas être prédictive du degré de l'atteinte du langage et il est parfois difficile de prédire une atteinte visuelle.

Conclusion

Les AVCI sont une cause importante de lésions cérébrales pendant la période périnatale. Ils sont responsables d'un taux non négligeable de séquelles neurologiques dont certaines sont susceptibles d'être améliorées par les techniques actuelles de réhabilitations. Leurs étiologies restent encore largement inconnues. L'IRM est actuellement l'examen de choix pour faire le diagnostic en période néonatale. Nous manquons cependant de preuves scientifiques pour l'élaboration de recommandations concernant le choix des évaluations complémentaires à visées étiologiques.

Les thromboses du sinus veineux (TSV)

L'épidémiologie

Les thromboses des sinus veineux cérébraux (TSV) sont beaucoup plus rares que les AVCI. Leur incidence est estimée à 0,67 pour 100 000 nouveau-nés par an, mais elle serait sous-estimée du fait de la méconnaissance de la maladie, des difficultés à faire le diagnostic par l'imagerie cérébrale et de la non-spécificité des manifestations cliniques.

Les facteurs de risque

Des **anomalies des facteurs prothrombotiques sont retrouvées chez 15 à 20 % des nouveau-nés ayant une TSV**. Cependant, la contribution isolée de ces anomalies au développement ou à la récidive des TSV n'est pas clairement établie du fait du manque de puissance des études et de l'absence de sujets contrôles. L'origine de la TSV serait **plutôt multifactorielle**.

La plupart des nouveau-nés se présentant avec une TSV ont de **multiples facteurs de risques** maternels, périnatals ou néonatals associés ou non à des mutations génétiques des facteurs prothrombotiques. Parmi les facteurs de risques maternels citons la, **pré-éclampsie, le diabète maternel, et la chorioamniotite**. Chez le nouveau-né il existe dans 61 % à 84 % une pathologie associée, incluant une **asphyxie périnatale, un accouchement par manœuvres instrumentales, une inhalation méconiale, une déshydratation, un état septique, une méningite ou une malformation cardiaque**. La coexistence de pathologies associées risque de masquer les manifestions neurologiques cliniques des TSV.

Les manifestations cliniques

Dans la majorité des cas (81 %) les manifestations cliniques surviennent **dans les huit premiers jours de vie** dont la moitié dans les 48 premières heures. Les signes cliniques sont le plus souvent **frustres et peu spécifiques**. Les TSV peuvent se manifester par des **convulsions** focalisées ou généralisées qui en sont le signe le plus fréquent, un **état léthargique**, une **irritabilité**, des **apnées**, une **mauvaise prise alimentaire**, des **trémulations** et des **troubles du tonus**.

L'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale a pour but de confirmer le diagnostic de thrombose du sinus veineux et d'identifier les lésions associées telles les lésions hémorragiques secondaires à un infarcissement veineux du parenchyme cérébral. Le diagnostic est une **urgence** car certaines formes de TSV pourraient bénéficier d'un traitement anticoagulant.

Par ailleurs, des hémorragies intraventriculaires ou thalamiques chez un nouveau-né à terme ou proche du terme doivent faire évoquer aussi une TSV.

- **L'échographie Doppler couleur** permet **d'identifier le thrombus** au niveau du sinus sagittal ou des sinus transverses. Le **défaut de visualisation d'une veine cérébrale** (telle que la veine cérébrale interne) doit aussi faire suspecter l'existence d'une thrombose veineuse.
- Le diagnostic par le **scanner cérébral** est possible mais **requiert l'injection d'un produit de contraste**. La réalisation d'une veinographie (CTV) permet une bonne visualisation du système veineux.
- En **IRM conventionnelle**, le thrombus apparait en hypersignal T1 et hyposignal T2. L'IRM permet aussi l'évaluation des lésions parenchymateuses associées.
- La **veinographie IRM avec utilisation d'un produit de contraste est actuellement l'examen de choix** pour la détection des TSV du nouveau-né. Elle permet l'exploration du système veineux cérébral sans exposition de l'enfant à une irradiation, et confirme la perméabilité ou l'existence d'un thrombus au niveau des sinus veineux. **Dans la majorité des cas il s'agit d'une thrombose du sinus veineux sagittal supérieur**. Les autres sinus veineux peuvent aussi être impliqués (figure 91.2).

Le bilan étiologique et le retentissement

La **recherche d'une cause sous-jacente** (infection, méningite, déshydratation, fracture ou embarrure du crâne) est nécessaire.

Un **EEG confirmera les crises cliniques et objectivera des crises électriques**. Le tracé de fond permet d'évaluer le pronostic neurologique.

Une **anamnèse détaillée des antécédents maternels**, du déroulement de la grossesse et de l'accouchement doit être obtenue. La recherche d'antécédents familiaux d'anomalies de la coagulation et d'épisodes thromboemboliques doit être réalisée. Le **dépistage systématique des facteurs prothrombotiques ne fait pas l'unanimité des experts** du fait de résultats discordants entre les études, et de l'importante implication des autres facteurs de risque périnatals. Le dépistage de mutations génétiques pourrait être réservé aux seuls cas ayant des antécédents de maladies thrombotiques dans la famille.

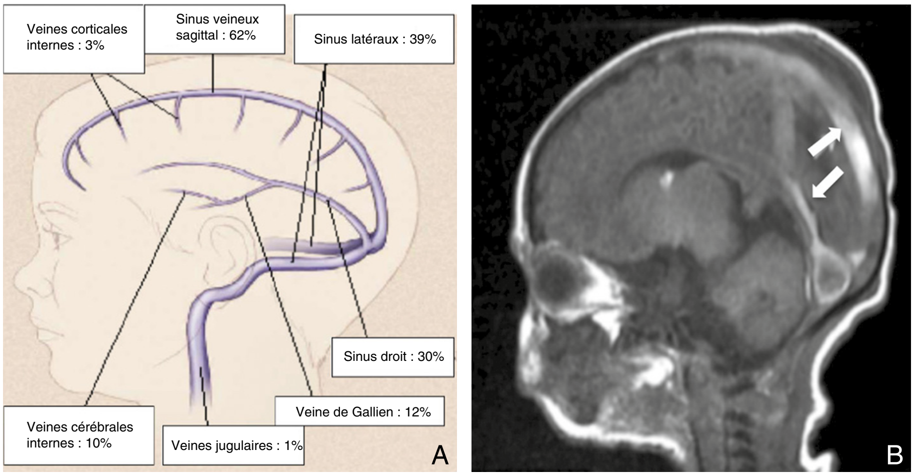


Figure 91.2

Thromboses du Sinus Veineux (TSV).
A : Répartition des sites de thromboses dans le système veineux intracérébral.
B : IRM de TSV chez un nouveau-né avec thromboses au niveau du sinus veineux sagittal supérieur et du sinus droit.
Adapté deVeber G.A. et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med 2001 ; 345 : 417–423.

Le traitement

- Le traitement primordial doit être **celui des convulsions et des causes sous-jacentes** qui auraient favorisé la survenue d'une TSV : méningite, déshydratation, encéphalopathie anoxo-ischémique, pathologie cardiaque.
- L'utilisation d'une **héparinothérapie reste controversée** du fait de la rareté des récidives. Les buts d'une héparinothérapie en cas de TSV seraient de limiter l'extension du thrombus, de favoriser sa lyse et de prévenir l'extension des lésions parenchymateuses cérébrales. Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées qui appuient cette stratégie, qui repose essentiellement sur des études réalisées chez les adultes et sur des avis d'experts.

Le collège américain de pathologies thoraciques recommande qu'en cas de TSV néonatale et en l'absence d'hémorragies intracrâniennes associées, une héparinothérapie puisse être considérée d'emblée et pour une durée de six semaines avec une nouvelle évaluation IRM. Le traitement peut être entrepris avec une HBPM à une dose initiale de 1,7 mg/kg toutes les 12 heures pour les nouveau-nés à terme, et 2,0 mg/kg toutes les 12 heures chez le nouveau-né prématuré. Une surveillance des taux d'anti-Xa doit être réalisée pour l'ajustement des posologies en maintenant un taux thérapeutique d'anti-Xa entre 0,5 et 1,0 U/ml.

En cas d'hémorragie intracrânienne associée, il n'y pas d'indication à une héparinothérapie d'emblée, mais un veinogramme IRM sera réalisé cinq à sept jours plus tard. En cas d'extension du thrombus, une héparinothérapie peut alors être débutée selon les mêmes modalités. Ce schéma d'héparinothérapie ne fait pas l'unanimité des experts. Le collège américain de cardiologie ne recommande l'héparinothérapie qu'en cas d'extension du thrombus.

Le devenir des TVS

Les TSV sont associées à un **taux important de mortalité et de morbidité. Le taux de séquelles neurologiques serait de l'ordre de 50 %.** L'association à une infarcissement hémorragique parenchymateux ainsi que son extension sont prédictives d'un mauvais pronostic neurologique. Le taux de paralysie cérébrale varie selon les études entre 6 % et 67 %, celui des épilepsies entre 16 % et 41 %.

Conclusion

Les TSV sont une affection d'origine multifactorielle avec un risque élevé de morbidité neurologique. Leur diagnostic doit être évoqué en cas de convulsions néonatales inexpliquées ou de découverte d'une hémorragie intraventriculaire chez un nouveau-né à terme. L'efficacité et l'innocuité d'un traitement anticoagulant méritent d'être évaluées par de très larges études internationales.

Pour en savoir plus

Benders MJ, Groenendaal F, De Vries LS. Preterm arterial ischemic stroke. Semin Fetal Neonatal Med 2009 ; 14 : 272–7.

Chabrier S, Saliba E, Nguyen The Tich S, Charollais A, Varlet MN, Tardy B, et al. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. Eur J Paediatr Neurol 2010 ; 14 : 206–13.

Cheong JL, Cowan FM. Neonatal arterial ischaemic stroke : obstetric issues. Semin Fetal Neonatal Med 2009 ; 14 : 267–71.

Cnossen MH, van Ommen CH, Appel IM. Etiology and treatment of perinatal stroke ; a role for prothrombotic coagulation factors? Semin Fetal Neonatal Med 2009 ; 14 : 311–7.

deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. New Engl J Med 2001 ; 345 : 417–23.

Golomb MR. Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. Semin Fetal Neonatal Med 2009 ; 14 : 318–22.

Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PM, Benders MJ, de Vries LS. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in fullterm infants : a case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012 ; 97 : F411–6.

Kirton A, Shroff M, Visvanathan T, deVeber G. Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome. Stroke 2007 ; 38 : 974–80.

Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008 ; 133(6 suppl) : 887S–968S.

Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke : summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics 2007 ; 120 : 609–16.

Renaud C, Bonneau C, Presles E, Laporte S, Depeyre Varlet MN, Chabrier S. for the AVCnn group Lipoprotein (a), Birth Weight and Neonatal Stroke. Neonatology 2010 ; 98 : 225–8.

Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. American Heart Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular Disease in the Young. Management of stroke in infants and children : a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young [published correction appears in Stroke 2009 ; 40 : e8-e1. Stroke 2008 ; 39 : 2644 2491].

Yang JY, Chan AK, Callen DJ, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis : sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. Pediatrics 2010 ; 126 : e693–700.

Chapitre 92

Méningites bactériennes néonatales

Y. Aujard, E.Bingen†

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Les méningites bactériennes (MB) du nouveau-né sont liées à l'envahissement du liquide céphalorachidien (LCR) par une bactérie. Elles se compliquent de séquelles surtout neurosensorielles et leur taux de mortalité est supérieur à 10 % malgré une antibiothérapie précoce et adaptée. Elles posent avant tout un problème diagnostique puisque celui-ci est dépendant de la réalisation d'une ponction lombaire (PL) dont les indications ne sont pas consensuelles dans les infections précoces, materno-fœtales (IMF); ses indications sont mieux établies dans les infections tardives dont la fièvre est souvent un signe révélateur. Le choix et la rapidité d'une antibiothérapie d'emblée efficace sont primordiaux en termes de pronostic car la concentration bactérienne dans le LCR est un facteur clé dans le pronostic. Le risque d'échec thérapeutique explique qu'en France, avant l'identification du germe en cause, une tri-antibiothérapie du type amoxicilline/céfotaxime/aminoside soit débutée. La connaissance d'une colonisation de la mère et/ou du nouveau-né par un germe multirésistant implique d'adapter le traitement en recourant à une association d'emblée efficace. Les complications précoces, en particulier des abcès cérébraux, sont assez spécifiques de la période néonatale; leur fréquence a fait proposer un traitement préventif. À long terme, les séquelles essentiellement neurosensorielles sont fréquentes et touchent 25 à 50 % des enfants.

La physiopathologie des MB

Les streptocoques du groupe B (SGB) comme les *Escherichia coli (E. coli)* colonisent l'écosystème digestif. Cette colonisation peut se compliquer d'une translocation responsable d'une bactériémie. Cette translocation est facilitée par une concentration bactérienne élevée, l'absence d'anticorps spécifique, et des facteurs de virulence bactériens; ainsi pour le clone ST-17 des SGB et certains *E. coli* K1. Le risque d'invasion méningée est lié à l'importance de la bactériémie.

L'absence d'anticorps et de cellules immunocompétentes dans le LCR explique une multiplication rapide des bactéries. À cet envahissement méningé peut s'associer une atteinte du tissu cérébral, secondaire à la bactériémie initiale, et qui peut être à l'origine d'abcès. La réponse inflammatoire des tissus infectés se traduit par une libération de cytokines pro-inflammatoires à partir des cellules à activité macrophagique dans le SNC qui entraînent un afflux des polynucléaires dans le LCR et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ceci aggrave l'inflammation et, éventuellement, induit un œdème cérébral.

L'épidémiologie clinique

Dans le monde, l'incidence des MB précoces est estimée entre 0,15 et 0,50 ‰ naissances et celle des méningites tardives est inférieure ou égale à 2 ‰ naissances. Elle est 15 fois plus élevée chez le nouveau-né < 1500 g qu'au-delà. En France, l'incidence actuelle est de 0,16 ‰ naissances (110 à 120 cas par an). Les formes précoces J0-J4 représentent 33,2 % des cas et les formes tardives (J5–J28), 66,8 %. La fréquence des MB nosocomiales est probablement sous-estimée. Chez le prématuré, un risque de 1,4 % de MB (5 % des PL réalisées), est très supérieur à celui des méningites primitives. La prédominance masculine est constante avec un sexe ratio M/F = 1,3. Les prématurés représentent 23,8 % des cas.

L'épidémiologie microbienne

Globalement les SGB sont les plus fréquemment en cause, 59 % vs 28 % pour *E. coli*. Dans les formes précoces entre J0–J4, les SGB prédominent, 77 % contre 18 % pour *E. coli*. Dans les formes tardives, la prédominance du SGB est moins nette, 50 % contre 33 % pour *E. coli*. Les autres germes en cause sont les autres bacilles Gram négatif (4 %), les autres streptocoques (4 %) *Neisseria meningitidis* (3 %), *Listeria monocytogenes* (1,5 %). Chez les prématurés, *E. coli* est le germe le plus fréquent, 45 % vs 32 % pour les SGB. Globalement, 86 % des SGB sont du sérotype III et 96 % des *E. coli* du sérotype K1. Dans les pays en voie de développement, les entérobactéries sont plus fréquentes que les SGB (Afrique, Asie, Amérique du sud).

Les signes cliniques des méningites néonatales

Les signes révélateurs de méningites sont ceux **non spécifiques** de l'infection dont la fièvre, (43 %), un refus de téter, des gémissements. Une fontanelle bombante, un nouveau-né algique font suspecter une localisation méningée. De même, des **signes neurologiques** dans un contexte clinico-biologique compatible avec une infection bactérienne, sont une indication à réaliser une PL : troubles de conscience, troubles de la réactivité, anomalies du tonus, mouvements anormaux dont convulsions, plus fréquentes avec les SGB (42,9 %) qu'avec *E. coli* (20,8 %). Toutefois, **37 % des MB néonatales n'ont aucun signe neurologique**.

Une pyélonéphrite, très souvent bactériémique en période néonatale, est également une indication à réaliser une PL.

L'évolution et le pronostic

La mortalité globale des MB est de 13,7 %. Elle est plus élevée chez le prématuré (26,7%) qu'à terme (9,6 %), et dans les formes tardives que dans les formes précoces : 16,5 % vs 8,2 %.

Les **facteurs associés à une évolution fatale** sont :

- la prématurité ;
- les convulsions avant et après le début du traitement ;
- un état de choc initial ;
- un taux très élevé de protéines ou très abaissé de glucose dans le LCR initial ;
- un LCR non stérilisé lors de la première PL de contrôle à H48.

La mortalité n'est pas différente entre SGB et *E. coli*, 13,2 % vs 10,5 %, mais est plus importante avec les autres germes, 22,8 % ; elle survient entre 7,6 et 10,5 jours après la première PL. Une concentration bactérienne élevée dans le LCR initial, supérieure à 10^6 germes/ml est associée à un mauvais pronostic.

Les **complications cérébrales** sont fréquentes :

- infarctus ischémo-hémorragique, révélé par un état de mal convulsif ;
- ventriculite (6,5 %), suspectée devant une hypoglycorachie persistante ou un LCR de contrôle non stérile ;
- abcès et empyèmes sous-duraux (1 à 16 %), suspectés devant un syndrome inflammatoire qui persiste voire se réaggrave.

Les rechutes et les récidives sont été décrites avec les SGB et *E. coli*. Elles témoignent soit :

- de traitements de durée insuffisante ;
- d'une réinfection au même germe, en particulier à partir du lait de la mère ;
- d'une anomalie de la base du crâne ou cochléaire (malformation de Mondini) ;
- d'un déficit immunitaire, en particulier en complément.

Elles impliquent la recherche d'un foyer septique paraméningé (IRM + scintigraphie) et une reprise complète du traitement.

Le taux de **complications à long terme** varie de 20 à 50 % : séquelles neurosensorielles, motrices, intellectuelles, psychologiques, comitialité, retard de langage, difficultés de scolarisation, modérées ou sévères. Une évolution normale est rapportée dans 60 % des méningites à SGB et *E. coli* mais seulement 30 % des autres germes Gram négatif. Ces données justifient une surveillance prolongée de ces enfants quels que soient le terme, le germe et les complications initiales.

Le diagnostic biologique

Il ne peut être affirmé que sur l'examen du LCR. **La PL est impérative lorsqu'à un syndrome infectieux clinique s'associent des signes neurologiques.** La place de la PL dans le diagnostic des IMF sans signe d'appel neurologique est discutée. La rareté de la localisation méningée autorise à ne pas la faire systématiquement. Un syndrome inflammatoire important – CRP > 60–80 mg/l – pourrait en être une indication. La PL est réalisée en dehors de contre-indications hémodynamiques, respiratoires et neurologiques, au mieux en décubitus latéral, sous surveillance clinique et de la saturation transcutanée en oxygène. Si elle a dû être décalée ou si l'hémoculture initiale est positive, elle est faite après le début de l'antibiothérapie. Dans ce cas, la réaction cellulaire du LCR, souvent plus élevée après 24 à 48 heures de traitement qu'à la phase initiale, permet un diagnostic rétrospectif d'invasion méningée.

L'examen cytologique retrouve habituellement une hypercytose, supérieure à 27/mm³ avec une prédominance de polynucléaires altérés. Toutefois, une réaction mixte neutrophiles/lymphocytes peut s'observer dans les premières heures des MB. Une absence de réaction cellulaire lorsque la PL est précoce, contemporaine de la phase d'invasion du LCR est possible ; elle n'élimine donc pas une MB qui est confirmée par la culture. L'examen direct du LCR après coloration de Gram sur culot de centrifugation permet la pré-identification d'un germe avant la culture. Les germes ne sont visibles que si leur concentration est supérieure ou égale à 10^5 colonies/ml : cocci à Gram positif = SGB ou entérocoque ; bacille à Gram négatif polymorphe = entérobactérie dont *E coli* ; bacille Gram positif = *Listeria*. La culture du LCR permet seule l'identification du germe et la détermination de l'antibiogramme.

L'examen biochimique du LCR est essentiel : une protéinorachie > 1,20 g/l et un rapport du glucose LCR/sang < 0,40 sont en faveur d'une méningite bactérienne.

La recherche d'antigènes solubles à SGB et *E. coli* K1 est possible dans le LCR et permet une identification en moins d'une heure mais n'a de valeur que si elle est positive. L'utilisation de la **PCR ARN 16S**, dite universelle, n'est pas encore de pratique courante car elle n'est pas commercialisée. Sa sensibilité par rapport à la culture reste à établir en fonction des germes ; elle est utile si le LCR est prélevé après le début de l'antibiothérapie.

L'examen du LCR est complété par un **bilan biologique infectieux** : hémoculture, positive dans 66 à 75 % des cas ; ECBU en cas de méningite tardive et/ou de fièvre ; NFS plaquettes recherchant une hyperleucocytose à polynucléaires,

plus rarement une leucopénie, une myélémie, une thrombopénie; CRP/PCT; transaminases, gaz du sang et ionogramme sanguin pour dépister les conséquences métaboliques d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Les traitements des méningites bactériennes

L'antibiothérapie

Elle doit être **la plus précoce possible et d'emblée efficace**. Une bactéricidie rapide évite un retard à la stérilisation du LCR, retard qui a été corrélé à la survenue de séquelles. L'effet bactéricide maximal ne peut être obtenu en présence de LCR, qu'avec des concentrations supérieures à 10 fois la concentration minimale de bactéricidie (CMB). Un quotient inhibiteur (QI = concentration in situ au pic/CMB de la bactérie) ≥ 10, au niveau du LCR apparaît donc comme nécessaire. L'activité des β-lactamines dans le LCR est concentration-dépendante. Un QI > 10 ou un T > CMB de 100 % sont les objectifs à atteindre pour une efficacité maximale. Pour les antibiotiques à demi-vie brève, un strict respect du rythme d'administration, voire une augmentation du nombre d'injections quotidiennes paraît souhaitable; les posologies sont doublées par rapport au traitement des infections non méningées.

La stratégie générale

Le choix probabiliste de l'antibiothérapie est fondé sur d'éventuels éléments d'orientation étiologique, dont l'âge postnatal, le terme, les données épidémiologiques, la présence de signes de gravité. Il tient donc compte du caractère précoce, tardif ou nosocomial de la méningite. Ce choix est orienté par l'examen direct du LCR :

- l'ampi/amoxicilline est indispensable devant un cocci Gram positif (SGB mais aussi entérocoque) et un bacille Gram positif (*Listeria*);
- le céfotaxime devant un bacille Gram négatif (entérobactérie);
- la connaissance d'une colonisation maternelle (prélèvement vaginal) ou du nouveau-né (tube digestif) par un germe résistant à ces deux antibiotiques implique d'adapter le traitement de première intention : recours au méropénème – préférable à l'imipénème car il ne contient pas de cilastatine, épileptogène – en cas d'entérobactérie résistante aux céphaloporines et à la vancomycine en cas de staphylocoque méthicilline résistant.

L'absence d'orientation étiologique est une situation fréquente. Les conséquences du retard à un traitement efficace expliquent qu'une combinaison triple – amoxicilline + céfotaxime + aminoside – soit souvent débutée dans les IMF. La posologie des β-lactamines est doublée dès l'initiation du traitement. Après identification du germe, l'amoxicilline, ou plus rarement la céphalosporine, est arrêtée. Le céfotaxime est poursuivi pour *E. coli*, y compris pour les souches sensibles à l'ampicilline, en raison d'un meilleur index thérapeutique. Pour les SGB, les CMI du céfotaxime et de l'amoxicilline sont identiques; l'amoxicilline est préférable en raison de son impact plus réduit sur l'induction de résistances bactériennes. Le traitement des méningites à *Listeria* associe ampicilline + gentamicine.

L'aminoside est administré uniquement par voie intraveineuse, en 20 à 30 minutes, en dose unique journalière.

Le traitement des méningites à *Ureaplasma urealyticum* et à *Mycoplasma hominis* repose sur les fluoroquinolones (ciprofloxacine), la doxicycline voire le thiamphénicol.

Le traitement « préventif » des complications intracérébrales

L'adjonction de ciprofloxacine au traitement antibiotique initial, pendant les quatre à cinq premiers jours du traitement, semble entraîner une réduction importante des complications cérébrales par rapport à un groupe non traité par ciprofloxacine (6,6 % vs 75 %). Dans le groupe ciprofloxacine, 93 % des patients ne présentent aucune complication contre 43 % dans le groupe contrôle. La ciprofloxacine est utilisable dans les quatre à cinq premiers jours du traitement à la posologie de 10 mg/kg × 2/j avant J7 et 10 mg/kg × 3/j au-delà.

Si un SGB a été identifié, la rifampicine, dont les propriétés anti-inflammatoires intrinsèques sont équivalentes à celles de la ciprofloxacine, a été proposée en raison d'une meilleure activité antibiotique envers les cocci Gram positif dont les SGB. Largement utilisée dans les méningites tuberculeuses, la rifampicine n'a toutefois pas été évaluée dans les méningites néonatales.

La durée de l'antibiothérapie et le suivi de l'efficacité du traitement

Un **contrôle de la stérilisation du LCR par une PL 36 à 48 heures** après le début du traitement est le seul témoin de l'efficacité du traitement antibiotique. Un taux de glucose bas fait suspecter une ventriculite, une protéinorachie qui s'accroit, une hydrocéphalie débutante. Si le

premier contrôle de LCR n'est pas stérile, une nouvelle PL est nécessaire après avoir vérifié que l'antibiothérapie est adaptée. La β-lactamine est poursuivie 21 jours pour tous les germes mais peut être réduite à 15 jours pour les SGB et *Listeria*, dans les cas d'évolution d'emblée favorable, en l'absence de complications précoces et de localisations secondaires. L'aminoside est arrêté après cinq à sept jours mais prolongé pendant 10 jours pour les méningites à *Listeria*. La vitesse de normalisation du syndrome inflammatoire est variable et ne guide pas la durée du traitement.

La **surveillance de l'imagerie cérébrale** fait partie intégrante du suivi thérapeutique. Elle est fondée sur la répétition séquentielle des ETF, deux à trois fois par semaine; elle est complétée par un Doppler des artères cérébrales qui permet de dépister une perte de la régulation du flux cérébral. Une IRM avec injection dont la date optimale est celle de la détection des abcès entre J5 et J10 de traitement en l'absence de signe d'appel neurologique doit être réalisée. L'EEG est indispensable en cas de convulsion certaine ou suspectée.

Une **PL 24 à 48 heures après la fin du traitement** est indispensable pour confirmer la guérison bactériologique et la normalisation des paramètres biochimiques; elle a une valeur médico-légale en cas de récidive ou de rechute.

Les autres traitements

Les corticoïdes n'ont pas d'indication dans les MB néonatales car ils ne modifient ni la mortalité ni les séquelles neurologiques. La restriction hydrique est réservée au syndrome d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) prouvé biologiquement (ionogrammes sanguin et urinaire); les apports hydriques sont alors limités à 40 ml/kg par jour. Le phénobarbital est préférable au diazépam en cas de convulsions mais n'a pas d'indication préventive. Les autres traitements symptomatiques seront dictés par d'éventuelles complications (hypertension intracrânienne, collapsus, instabilité respiratoire, désordres métaboliques).

La prise en charge des nouveau-nés atteints de méningite implique un protocole de surveillance spécifique. Il repose sur le dépistage des complications précoces, en particulier des convulsions (clinique + EEG ou aEEG), un environnement non stressant (bruit, mobilisation minimum, échelle de douleur et d'inconfort, sédation) de façon à réduire les facteurs de risque d'HIC.

Conclusion

Les méningites bactériennes du nouveau-né sont une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic repose sur la PL dont les indications sont impératives en cas de fièvre ou de trouble neurologique dans un contexte infectieux, mais ces données cliniques sont inconstantes. Les conséquences pronostiques du retard à un traitement efficace expliquent le recours fréquent à une trithérapie dans l'attente de l'identification du germe. La durée du traitement est de 14 jours (méningite à SGB non compliquée) à 21 jours, plus prolongée en cas de complication intra-cérébrale. Les complications cérébrales ont fait proposer l'adjonction au traitement antibiotique de la ciprofloxacine.

Pour en savoir plus

Aujard Y. Méningites bactériennes néonatales. In : Aujard, parasitaires Y, Alain S, Biran V, et al. Infections néonatales bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales. Paris : Elsevier Masson; 2015 : pp. 81–90.

Ben Hamouda H, Ben Haj Khalifa A, Harmza MA, et al. Aspects cliniques et évolutifs des méningites bactériennes néonatales. Arch Pediatr 2013; 20 : 938–44.

Durrmeyer X, Bingen E, Cohen R, Aujard Y. Stratégies thérapeutiques des méningites à Escherichia coli. Arch Pediatr 2012; 16(suppl 2) : S140–4.

Feldmann WE, Richmond VA. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. J Pediatr 1976; 88 : 549–52.

Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis : 444 cases in 7 years. Pediatr Infect Dis J 2011; 30 : 212–7.

Le Huidoux P, Bingen E, Bedu A, Aujard Y. Méningites néonatales : place des fluoroquinolones. Journées Parisiennes Pédiatrie. Paris : Flammarion; 1999. p.15–26.

May M, Daley AJ, Donath S, Isaacs D, et al. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992–2002. Arch Dis Child Fetal Neonatal ed 2005; 90 : F324–7.

Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis, mechanisms and implications for therapy. Trends Neurosci 2002; 25 : 38–45.

Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In : Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 7è ed Philadelphia : WB Saunders; 2011.

Stevens JP, Eames M, Kent A, et al. Long term outcome of neonatal meningitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88 : F179–84.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, et al. To tap or not to tap : high likehood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. Pediatrics 2004; 113 : 1181–6.

Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis : will meningitis be missed? Pediatrics 1995; 95 : 803–6.

Chapitre 93

Pathologies neurochirurgicales

S. Puget, K. Beccaria

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Traumatologie

Les lésions traumatiques observées chez le nouveau-né sont particulières du fait de la non fermeture des sutures crâniennes et de la texture de l'os de la voute encore malléable.

Les embarrures en « balle de ping-pong »

Il s'agit d'un enfoncement de la voute crânienne sans fracture vraie, identique à la déformation d'une balle de ping-pong, constatée après l'accouchement. Une délivrance difficile ou l'utilisation de forceps ne sont pas toujours rapportés. Cette déformation peut être constatée in utero par un appui de la tête sur les os du bassin de la mère. Un enfoncement de petite taille en zone couverte par les cheveux a de bonnes chances de se corriger seul sous l'effet de la poussée cérébrale, en quelques semaines. En revanche, **un enfoncement en zone découverte (front) nécessite un avis neurochirurgical rapide** car il est très simple de relever l'embarrure durant les 48 premières heures, par une incision de quelques millimètres, l'os restant encore très malléable pendant cette période.

Les céphalhématomes

Il s'agit d'un épanchement sanguin sous-périosté, qui fait suite à un « traumatisme obstétrical ». Une fracture peut être associée, voire un hématome extradural (HED) en regard. Selon l'importance et la tolérance, on peut être amené à le ponctionner, ce qui permet de traiter l'HED dans le même temps. Une infection post-ponction est rare, plus rare qu'une calcification de certains céphalhématomes non ponctionnés. Bien sûr, la plupart d'entre eux disparaissent naturellement, sans aucun geste.

Les hématomes sous-duraux de fosse postérieure

Les hématomes sous-duraux (HSD) de fosse postérieure symptomatiques du nouveau-né sont rares, avec une centaine de cas décrits dans la littérature.

Les facteurs de risque identifiés sont la primiparité, l'accouchement par le siège et l'instrumentation. Ils surviennent en général après un accouchement par voie vaginale. En effet, durant l'accouchement, le crâne subit des contraintes et des déformations majeures qui peuvent entraîner une déchirure des veines vermiennes, des sinus transverses, voire de la veine de Galien. Cela explique le développement d'HSD sous-dural ou en intra-cérébelleux, autour de la tente et dans la fosse postérieure. **La présentation clinique peut être gravissime**, du fait d'une compression du tronc cérébral. Selon les cas, l'imagerie et la tolérance, une simple dérivation externe peut suffire en cas d'hydrocéphalie obstructive associée et d'une compression du tronc modérée, pouvant aller jusqu'à une évacuation chirurgicale prudente du caillot. En cas de bonne tolérance, une approche conservative est possible. Dans notre série de 16 cas, une DVP a été nécessaire chez deux patients seulement, ce chiffre pouvant atteindre 36 % dans d'autres séries. Pour un petit nombre d'enfants, le pronostic est catastrophique mais la plupart auront un très bon développement.

Les pathologies en rapport avec le liquide cérébrospinal (LCS)

L'hydrocéphalie anténatale

Parmi les causes les plus fréquentes, on retrouve les sténoses de l'aqueduc (rechercher un syndrome de Bicker-Adams), l'association à un spina bifida, à une infection congénitale (toxoplasmose, CMV, rubéole…) ou à une hémorragie, un anévrysme de l'ampoule de Galien ou un syndrome de Dandy Walker. Les kystes arachnoïdiens de découverte anténatale sont rares. L'hydrocéphalie d'origine tumorale sera développée ultérieurement.

La dilatation peut se poursuivre lentement et insidieusement pendant des mois et il est donc important d'avoir une imagerie de référence avec mesure du volume ventriculaire (IRM).

Dans la plupart des cas un traitement chirurgical est nécessaire les trois premiers mois en raison d'une hypertension intracrânienne associée. Il peut s'agir selon les cas d'une ventriculocisternostomie (hydrocéphalie obstructive) ou de la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale. Le pronostic est essentiellement lié à la cause (plus grave en cas d'infection, meilleur en cas de sténose de l'aqueduc) et aux malformations associées. Le suivi se fait idéalement par IRM.

L'hydrocéphalie post-hémorragique

L'hémorragie intra- périventriculaire concerne essentiellement les enfants prématurés mais peut se voir chez les enfants à terme. Environ 16 % des prématurés vont développer une hémorragie intraventriculaire. Parmi eux un quart développera une hydrocéphalie progressive. Entre 10 et 20 %

des enfants avec une hydrocéphalie post-hémorragique nécessiteront une dérivation permanente. Aucune étude prospective randomisée n'a été menée pour comparer les traitements par ponctions lombaires (PL) évacuatrices, ponctions d'un réservoir d'Ommaya ou les dérivations ventriculo-sous-galéales (DVSG) (figure 93.1). Les dérivations ventriculaires externes (DVE) ne sont plus recommandées en raison du risque élevé d'infections ou de dysfonctionnement. Les PL sont d'autant plus efficaces qu'elles sont faites tôt.

En cas d'inefficacité, on peut mettre en place un Ommaya ou une DVSG. Les résultats des études sont variables en termes d'infection et de besoin d'une dérivation définitive, et ne permettent pas de conclure sur la supériorité d'un traitement. En cas d'évolution vers une hydrocéphalie cloisonnée, on peut avoir recours à une endoscopie pour faire communiquer les différentes parties des ventricules.

L'hydrocéphalie externe bénigne

Il s'agit d'un mauvais terme car ce n'est pas à proprement parler une hydrocéphalie. En effet, c'est une distension anormale des espaces sous arachnoïdiens péri-cérébraux, qui touche plus volontiers le garçon, avec un caractère familial. Elle est d'autant plus importante que l'enfant est prématuré. L'immaturité des villosités sous arachnoïdiennes, qui continuent à se développer en postnatal, en particulier chez le garçon, a été évoquée comme une cause possible de ces épanchements péri-cérébraux. La courbe de périmètre crânien croît régulièrement, sans rupture de pente. L'évolution est spontanément favorable. Le positionnement en décubitus latéral alterné est important afin d'éviter une plagiocéphalie posturale que l'existence de cet épanchement semble favoriser.

Les tumeurs

Les tumeurs cérébrales diagnostiquées en période néonatale sont rares, représentant 10 % des tumeurs dans cette tranche d'âge avec une incidence très variable selon les registres, allant de 14 pour un million à 3,6 pour 100 000 naissances. Leur pronostic est globalement plus sombre que chez les plus grands enfants. Le signe le plus fréquent est une **macrocrânie**, due au volume tumoral et parfois à une hydrocéphalie associée. Les enfants peuvent avoir d'autres signes d'hypertension intracrânienne (HTIC), la tumeur pouvant se manifester plus rarement par des crises d'épilepsie, un déficit moteur ou un saignement spontané (8 à 18 % selon une revue de 250 cas).

Les types histologiques les plus fréquents sont les tératomes, les gliomes (notamment les gliomes desmoplasiques infantiles, DIG), les tumeurs des plexus choroïdes, les tumeurs atypiques tératoïdes et rhabdoïdes (ATRT) et les tumeurs primitives neuro-ectodermiques (PNET), avec une localisation supra-tentorielle préférentielle.

Le **diagnostic est souvent fait en premier lieu sur l'échographie transfontanellaire**. L'IRM cérébrale est l'examen de choix, bien que le scanner puisse apporter des informations qui peuvent orienter un diagnostic comme des calcifications dans les tératomes. Leur prise en charge est multidisciplinaire. Les tumeurs sont souvent très volumineuses (figure 93.2) et la **principale difficulté chirurgicale**

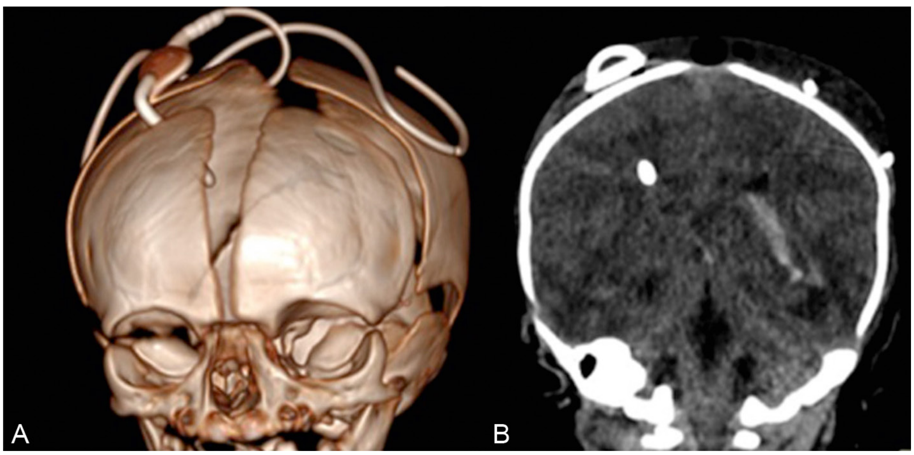


Figure 93.1

Dérivation ventriculaire sous galéale (DVSG).A : Reconstruction tridimensionnelle d'un scanner crânien après mise en place d'une DVSG. On visualise le cathéter intracérébral, le réservoir d'Ommaya qui peut éventuellement être ponctionné ainsi que le cathéter sous galéal.
B : Scanner crânien en coupe coronale mettant en évidence la dérivation et l'épanchement liquidien sous-galéal.

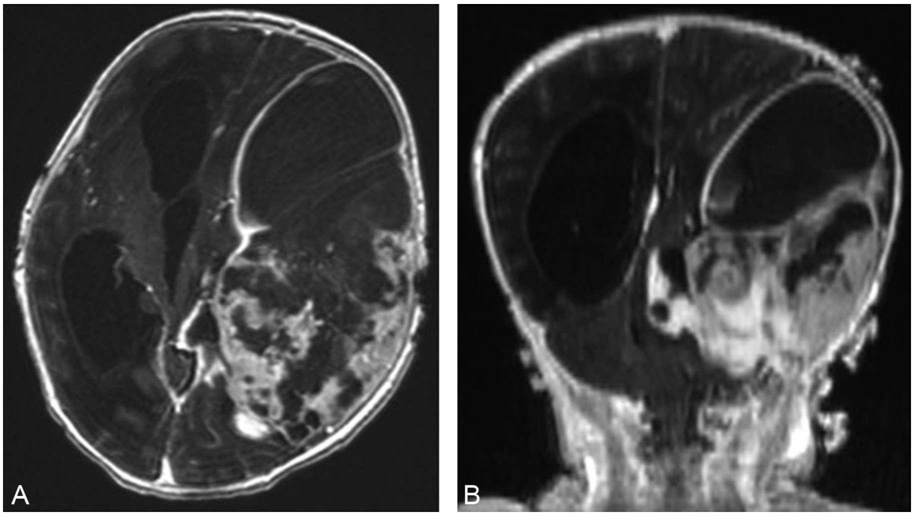


Figure 93.2

Tumeur intracranienne néonatale.
A : Vue axiale d'une IRM cérébrale d'un nouveau né après injection montrant une volumineuse tumeur kystique et charnue, se rehaussant en partie après injection. On note un effet de masse important sur les structures cérébrales avec déviation de la ligne médiane et hydrocéphalie par compression du troisième ventricule.
B : Vue coronale de la même IRM mettant en évidence l'extension tumorale au niveau de la fosse postérieure.

est celle du contrôle de la perte sanguine qui est peut être importante chez un enfant qui a par ailleurs une petite masse sanguine. Le geste d'exérèse peut donc parfois se faire en plusieurs temps. Une hydrocéphalie associée peut être résolue par l'exérèse tumorale, ou sera traitée par une dérivation avant ou après l'exérèse, en fonction des cas. La chimiothérapie, lorsqu'elle est nécessaire, est difficile à gérer car elle est plus toxique et moins bien tolérée à cet âge. La radiothérapie n'est pas utilisée en pratique courante avant l'âge de deux ans, en raison de l'importance des séquelles qui peuvent en découler.

Le pronostic est très variable selon le sous type histologique et l'état clinique de l'enfant. Il est excellent pour les papillomes des plexus choroïdes, le pire étant associé aux ATRT.

Les dysraphismes (voir aussi chapitre 94)

À la naissance, une inspection de l'axe crânio-rachidien est nécessaire afin d'éliminer la plupart des dysraphismes. On doit s'attacher à rechercher en région médiane une voussure cutanée, un défect cutané, un orifice (sinus dermique) ou une touffe de poils. Le spectre est large : d'une malformation occulte sans conséquence à des cas graves associés à des séquelles cognitives, motrices et/ou sphinctériennes. Le but de la chirurgie est soit de fermer une communication entre les méninges/LCS et la peau, soit de détacher une moelle afin de limiter les risques de séquelles lors de la croissance. Les dysraphismes ouverts les plus fréquents sont les myeloméningocèles, touchant un nouveau-né sur 1000 et la supplémentation en acide folique en a clairement diminué l'incidence.

Les méningocèles

Ce sont des malformations comportant un défect osseux avec une hernie des méninges et du LCS, sans présence de tissu nerveux. La peau est d'aspect normal ou atrétique. Elles surviennent au niveau crânien ou rachidien et leur prise en charge chirurgicale n'est jamais urgente. Celle-ci consiste en la fermeture/réfection des différents plans, avec un bon pronostic.

Les myéloméningocèles et les encéphalocèles

Dans ces malformations, il existe en plus une hernie de tissu cérébral dégénéré (cerveau, cervelet ou moelle). La peau n'est pas normale, d'un aspect atrétique jusqu'à translucide. Un bilan par IRM crânio-spinale est souhaitable. Une ***encéphalocèle*** peut se développer le long d'un axe antéropostérieur, médian, depuis le sphénoïde jusqu'à

l'occiput, de taille très variable (figures 93.3 A et 93.3 B). La plupart du temps, elle contient du tissu cérébroïde qui peut être réséqué sans conséquence, parfois le geste chirurgical implique une reconstruction complexe. Leur pronostic est variable, dépendant de la localisation et du tissu impliqué.

Les ***myéloméningocèles*** sont d'autant plus graves qu'elles sont hautes sur le rachis. On visualise la plaque neurale la plupart du temps. **Il est recommandé de maintenir la région humide jusqu'à un avis neurochirurgical**. La chirurgie doit être réalisée rapidement, de façon à minimiser le risque infectieux. Le devenir des enfants est variable, selon le niveau de la malformation, allant de la paraplégie complète à un enfant marchant normalement. Il est rare qu'il n'y ait pas de trouble sphinctérien. Il est nécessaire de mettre en place une DVP pour une hydrocéphalie associée dans 50 à 90 % des cas.

Le sinus dermique

Il s'agit d'un tractus étendu depuis le derme superficiel jusqu'au crâne ou aux méninges. Il est visible sous la forme d'un petit orifice cutané, parfois centré par une touffe de poils. Il est souvent associé à un kyste dermoïde, superficiel ou profond (figures 93.3 C et 93.3 D). Ses localisations les plus fréquentes sont le nez, l'occiput et la région lombaire. **En cas de communication avec les méninges, l'indication chirurgicale est relativement urgente**, en raison du risque important d'infection (méningite, empyème).

D'autres dysraphismes

Une variante des dysraphies médullaires a été décrite par Pang en 2010, nommée LDM (*limited dorsal myeloschisis*),

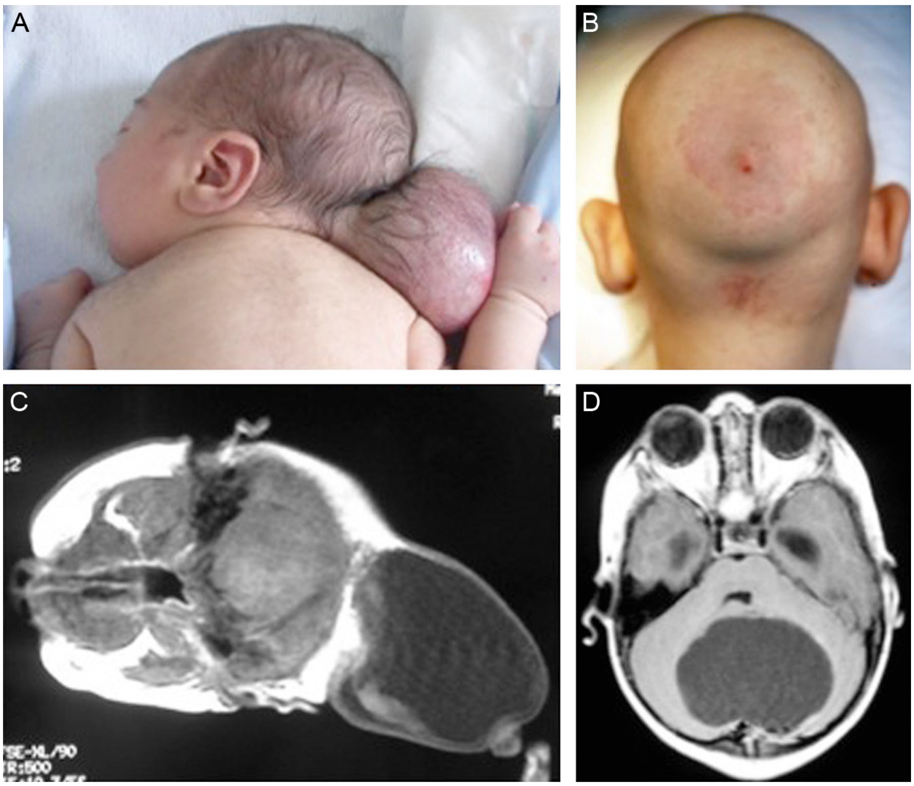


Figure 93.3

Malformations de la fosse postérieure à révélation néonatale.
A : Photographie d'un nouveau-né avec une malformation située au niveau de la fosse postérieure, essentiellement liquidienne, recouverte de peau normale, évocatrice d'une méningocèle.
B : IRM cérébrale en coupe axiale, confirmant la présence d'une masse essentiellement kystique, avec une petite partie charnue pouvant correspondre à du tissu cérébroïde.
C : Photographie d'un enfant chez qui est passé inaperçu un sinus dermique occipital, entouré d'un angiome cutané.
D : IRM cérébrale du même patient en coupe axiale au niveau du sinus dermique, révélant la présence d'un volumineux kyste dermoide au niveau de la fosse postérieure.

caractérisé par un défect médian « fermé » et un tractus fibreux reliant la lésion cutanée à la moelle. L'intervention n'est pas urgente, en raison d'une couverture cutanée correcte.

La malformation de Currarino associe une malformation anorectale, une anomalie sacrée et une masse présacrée (méningocèle, tératome, lipome). Le diagnostic reste parfois méconnu des années chez un patient constipé, d'où l'importance de réaliser tôt un examen anorectal. Leur prise en charge est pluridisciplinaire et l'indication chirurgicale est fonction de la symptomatologie.

Les lipomes de la moelle sont le plus souvent visibles sous la forme d'une voussure cutanée lombaire, parfois volumineuse, à l'origine d'une moelle attachée basse. D'autres fois, il est possible de les suspecter devant une anomalie du pli fessier ou un stigmate cutané (tractus, peau atrétique) (figure 93.4). Les résultats chirurgicaux semblent meilleurs lorsque l'exérèse est la plus complète possible.

La présence d'une touffe de poils plus ou moins associée à un angiome sur le dos doit faire rechercher une diastématomyélie (figure 93.4).

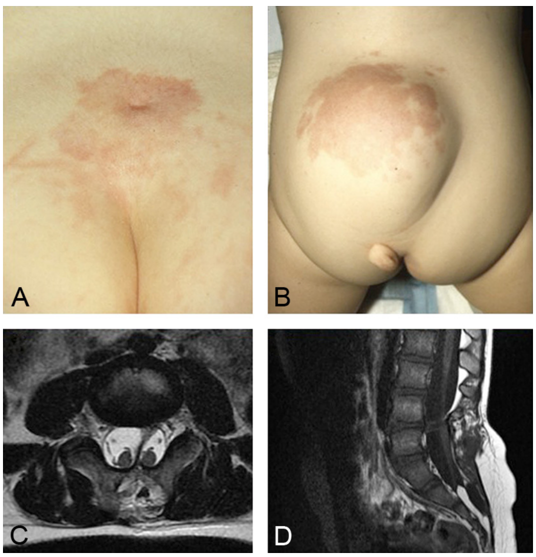


Figure 93.4

Anomalies de la région lombaire en période néonatale.
A : Photographie de la région lombaire d'un nouveau-né mettant en évidence un sinus dermique entouré d'un angiome.
B : Photographie de la région lombaire d'un nouveau-né mettant en évidence une voussure cutanée typique d'un lipome, couverte par un angiome cutané. Petite excroissance cutanée sacrée.
C : IRM lombaire axiale T2 mettant en évidence une diastématomyélie avec deux moelles séparées par une cloison médiane.
D : Vue sagittale IRM du même patient montrant la cloison en rapport avec la diastématomyélie, ainsi qu'un aspect de moelle attachée basse sur un lipome terminal (en hypersignal).

Les pathologies vasculaires

Elles sont largement dominées chez le nouveau-né par les anévrysmes de la veine de Galien (ou plus exactement du précurseur embryologique de cette structure : la veine du prosencéphale). On en distingue deux types : choroïdal ou mural. La prise en charge et le pronostic sont déterminés par le retentissement cardiaque et l'hydrocéphalie. La prise en charge de ces lésions a été transformée par l'embolisation endovasculaire, ce qui a permis de beaucoup en diminuer la morbi/mortalité. Chez le nouveau-né, le but immédiat est de restaurer un équilibre hémodynamique satisfaisant par le traitement médical et le traitement endovasculaire. Le risque de souffrance cérébrale par hyperpression veineuse due à une fistule piale artério-veineuse est aussi important et peut également conduire à une hydrocéphalie, voire à des calcifications et une épilepsie grave. Là aussi, le traitement endovasculaire est primordial.

D'autres pathologies

Aplasia cutis

Il s'agit d'une zone de défect cutané sur le scalp, le plus souvent en région paramédiane pariétale, plus rarement dans le dos. Le défect peut être de taille variée. Il convient de rechercher d'autres anomalies associées dans le cadre d'un syndrome (Adams-Oliver, dysplasie ectodermique, syndrome de Goltz…) et une étude génétique est recommandée. **Le défect peut s'étendre à l'os, découvrant par conséquent la dure mère, voire le sinus longitudinal. Dans ce cas, il est d'autant plus important de maintenir la zone humide et de transférer l'enfant à proximité d'un milieu neurochirurgical**. **La gravité de cette pathologie peut résulter d'une rupture du sinus longitudinal supérieur**. Des soins locaux permettent d'obtenir le plus souvent la cicatrisation mais parfois un geste de rapprochement cutané est nécessaire.

Les craniosténoses

Certains types de facio-craniosténoses (formes complexes, crâne en trèfle, Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen…) peuvent faire courir des risques majeurs dès la naissance (exophtalmie irréductible, HTIC sévère, hydrocéphalie et troubles respiratoires) et **doivent de ce fait être adressés rapidement en milieu neurochirurgical spécialisé**.

Pour en savoir plus

Blauwblomme T, Garnett M, Vergnaud E, et al. The management of birth-related posterior fossa hematomas in neonates. Neurosurgery 2013 ; 72 : 755–62.

de Vries LS, Liem KD, van Dijk K, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation : results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. Acta Paediatr 2002 ; 91 : 212–7.

Harvey G, Solanki NS, Anderson PJ, Carney B, Snell BJ. Management of aplasia cutis congenita of the scalp. J Craniofac Surg 2012 ; 23 : 1662–4.

Isaacs Jr. H. I. Perinatal brain tumors : a review of 250 cases. Pediatr Neurol 2002 ; 27 : 249–61.

Lasjaunias P, Rodesch G, Pruvost P, Laroche FG, Landrieu P. Treatment of vein of Galen aneurysmal malformation. J Neurosurg 1989 ; 70 : 746–50.

Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant : natural history and predictors of outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002 ; 87 : F37–41.

Ozanne A, Alvarez H, Krings T, Lasjaunias P. Pathologie neurovasculaire malformative de l'enfant : malformations anévrismales de la veine de Galien (MAVG), malformations artérioveineuses piales (MAVP), malformations des sinus duraux (MSD). J Neuroradiol 2007 ; 34 : 145–66.

Pang D, Zovickian J, Oviedo A. Long-term outcome of total and near-total resection of spinal cord lipomas and radical reconstruction of the neural placode : part I-surgical technique. Neurosurgery 2009 ; 65 : 511–28 discussion 528–529.

Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity : pathophysiology and current treatment concepts. J Neurosurg Pediatr 2012 ; 9 : 242–58.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010 ; 12 : 443–56.

Zerah M, Kulkarni AV. Spinal cord malformations. Handb Clin Neurol 2013 ; 112 : 975–91.

Chapitre 94

Les malformations cérébrales congénitales

M.-H. Saint Frison, S. Khung-Savatovsky, C. Dupont, A.-L. Delezoide, F. Guimiot

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Le cerveau est l'organe le plus complexe du corps humain. Son développement fait appel à de nombreuses interactions cellulaires, régulées génétiquement (encadré 94.1). Plusieurs événements comme la neurulation, la neurogenèse, la migration des cellules des crêtes neurales, la biosynthèse des neurotransmetteurs et la myélinisation sont à l'origine de la formation d'un cerveau mature. Une altération d'un seul de ces différents processus, à l'échelle moléculaire ou cellulaire, peut entraîner l'apparition de malformations cérébrales très diverses. Celles-ci représentent environ **1 % des naissances dans le monde**.

Développement embryologique de l'encéphale

Le cerveau se développe à la fin de la troisième semaine de développement (SD) par la formation du tube neural, sous l'induction chordale, selon un gradient crânio-caudal (figure 94.1 A). La fermeture du tube neural débute au 21e jour dans la région occipitale et s'effectue, de là, en directions crâniale et caudale, laissant apparaître deux orifices, l'un antérieur et l'autre postérieur appelés neuropores (figure 94.1 B). La fermeture du neuropore antérieur intervient au 25e jour et celle du neuropore postérieur au 27e jour. Cette première étape constitue le tube neural primaire. Ensuite, débute la neurulation secondaire, qui se poursuit au cours du deuxième mois de développement, à partir de cellules mésoblastiques localisées dans la région de la ligne primitive, qui permettra la mise en place de la région sacrée de la moelle et de la partie caudale de l'embryon.

A la fin de la quatrième SD, le tube neural se compose de trois vésicules cérébrales primitives, le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale auxquelles fait suite la moelle. Ces trois vésicules vont se diviser et donner naissance aux cinq vésicules cérébrales : le prosencéphale évoluera en télencéphale, à l'origine du cortex cérébral et en diencéphale à l'origine du thalamus, de l'hypothalamus et de l'épithalamus (épiphyse), le mésencéphale ne se divise pas et le rhombencéphale se divisera en métencéphale (cervelet et pons) et en myélencéphale (bulbe rachidien). La croissance cérébrale et l'évolution des différentes vésicules s'effectuent entre les cinquième et huitième SD. Le télencéphale, du fait de la mise en place des neurones du cortex cérébral (7e–23e SD), évolue plus rapidement que les autres vésicules et vient recouvrir toutes les autres régions du cerveau jusqu'au cervelet (figure 94.1 C). Les commissures cérébrales, au nombre de cinq, le corps calleux, la commissure blanche antérieure, la commissure hippocampique, la commissure postérieure et le chiasma optique, qui permettent les connexions entre diverses régions des deux hémisphères se développent à partir de la lame terminale de la septième jusqu'à la 22e SD. À ce stade, la gyration commence à se mettre en place et de multiples sillons vont apparaître à la surface de l'encéphale, parallèlement à la myélinisation qui apparaît au niveau de la moelle et gagne progressivement le cerveau antérieur. La synaptogenèse débute, quant à elle, vers la 24e SD et se poursuit tout au long de la vie.

Les malformations cérébrales congénitales

Le défaut de fermeture du tube neural

Le terme défaut de fermeture du tube neural (NTD) fait référence à une grande variété de malformations. L'incidence de ces lésions représente environ 0,5 à 2 pour 1000 naissances vivantes. En dehors de la myéloméningocèle avec spina bifida et de certaines formes modérées d'encéphalocèles, les autres formes de NTD ne sont pas compatibles avec la vie.

L'exencéphalie/anencéphalie

Il s'agit d'un défaut de fermeture du neuropore antérieur avec un tube neural qui reste à l'état de plaque neurale. Le cerveau qui continue à proliférer et à se différencier forme une protrusion extracrânienne, d'où le terme d'exencéphalie. La voûte du crâne ne se développe pas laissant le cerveau en contact avec le liquide amniotique, qui l'agresse et entraîne ultérieurement sa déliquescence pour donner une apparence d'anencéphalie (figure 94.2 A-C).

Le myéloméningocèle et le spina bifida

Il s'agit d'un défaut de fermeture de la moelle plus ou moins étendu, entraînant une ouverture des arcs postérieurs du rachis, d'où le terme de spina bifida et d'une moelle qui peut être fermée ou à l'état de plaque neurale mais en dehors du canal rachidien. Cette lésion peut se localiser aussi bien au niveau thoracique que lombaire ou sacrée. Il s'y associe généralement une ventriculomégalie et une malformation d'Arnold-Chiari de type II et dans certains cas une diastématomyélie.

Le craniorachischisis

Il s'agit de la forme extrême de NTD qui associe un défaut de fermeture des deux neuropores, entraînant une ouverture du tube neural entier depuis le crâne jusqu'à la moelle sacrée (figure 94.3 A).

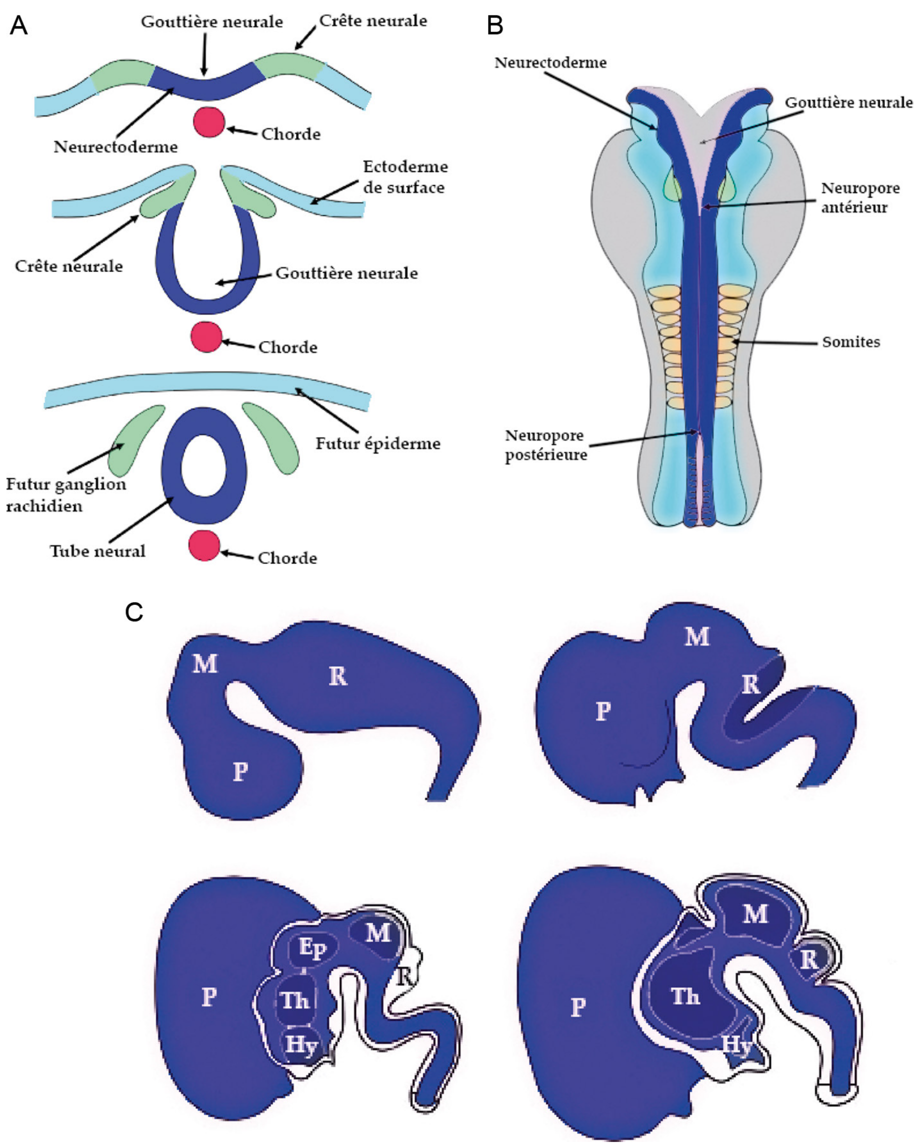


Figure 94.1

Développement cérébral.

A : Formation du tube neural sous induction neurale.

B : Fermeture du tube neural à partir du 21e jour et apparition des neuropores.

C : Évolution du tube neural et des vésicules cérébrales jusqu'à la huitième SD.

Ep : épithalames (épiphyse) ; Hy : hypothalamus ; M : mésencéphale ; P : prosencéphale ; R : rhombencéphale ; Th : thalamus.

Schémas adaptés de Fotos, J., R. Olson, and S. Kanekar, Embryology of the brain and molecular genetics of central nervous system malformation. Semin Ultrasound CT MR 2011 ; 32 : 159-166.

L'encéphalocèle/méningocèle

À l'inverse de l'anencéphalie, l'encéphalocèle/méningocèle ne devrait pas être considérée comme un défaut de fermeture du tube neural puisqu'elle résulte d'un défaut de développement du mésoblaste environnant. En effet, celui-ci ne colonise pas correctement le pourtour du tube neural, entraînant une ouverture du crâne avec défaut d'ossification et ainsi une hernie des méninges d'où le terme méningocèle. Dans les formes les plus sévères, du tissu cérébral infiltre cette poche méningée, on parle alors d'encéphalocèle (figures 94.3 B et 94.3 D). Cette lésion peut être localisée dans les régions occipitale, pariétale ou fronto-ethmoïdale.

L'iniencéphalie

Il s'agit d'une forme complexe de NTD dont les signes spécifiques sont la rétroflexion de la colonne cervicale et de la tête, et l'absence caractéristique du cou. Il s'y associe un élargissement du trou occipital, l'absence partielle ou totale des vertèbres cervicales et thoraciques et parfois un spina bifida ou une anencéphalie (figure 94.3 C).

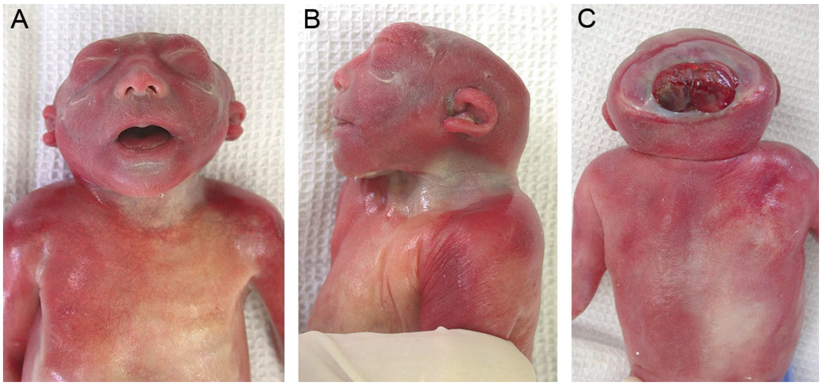


Figure 94.2

Anomalies de fermeture du tube neural (1).
A-C : Vues de face, profil gauche et de dos d'un fœtus anencéphale de 22 SD.

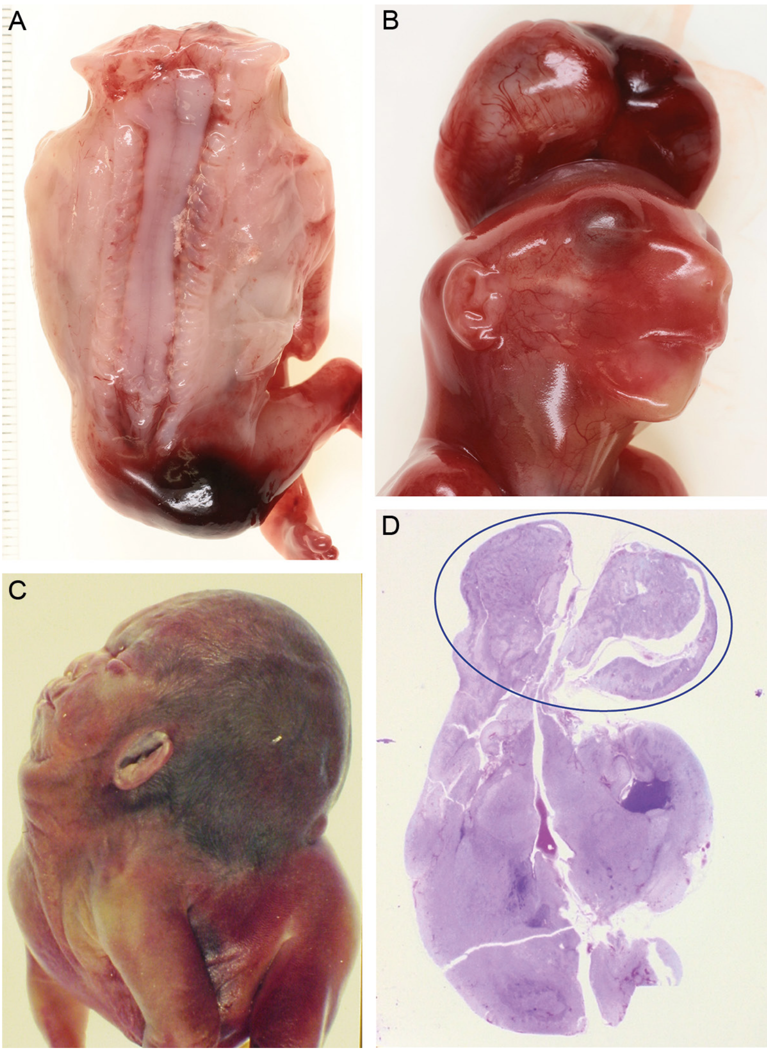


Figure 94.3

Anomalies de fermeture du tube neural (2).
A : Craniorachischisis chez un fœtus de 13 SD montrant l'anencéphalie et l'ouverture du rachis sur toute sa longueur.
B et D : Vue macroscopique d'une encéphalocèle chez un fœtus de 18 SD (B) avec tissu cérébral dysplasique (D).
C : Fœtus atteint d'iniencéphalie. Noter la rétroflexion de la tête sur le sacrum ainsi que le faciès plat du fœtus.

Les bases génétiques

Deux orientations ont été privilégiées ces dernières années : 1) la recherche de mutations dans des gènes impliqués dans les métabolismes des folates et du glucose en raison de la supplémentation en acide folique donnée aux patientes pour diminuer les récidives de NTD et pour le risque plus élevé de NTD chez les mères diabétiques et 2) la recherche de mutations dans des gènes impliqués dans la polarité cellulaire planaire (PCP), processus clé de la fermeture du tube neural.

Les anomalies de la ligne médiane de l'encéphale

Le terme anomalie de structure de l'encéphale fait référence à des anomalies de division des vésicules cérébrales dont la plus connue est l'holoprosencéphalie (HPE) mais aussi à des anomalies de développement des commissures cérébrales dont la principale est le corps calleux.

Les holoprosencéphalies

L'HPE est l'anomalie de structure la plus connue chez l'homme. Elle résulte de l'absence de division complète ou incomplète du prosencéphale en deux hémisphères droit et gauche. **Le corps calleux est toujours absent** dans cette malformation, quelle que soit la forme. Les noyaux gris centraux, les bulbes olfactifs et le tractus olfactif sont également atteints de manière variable. Son incidence est de l'ordre de une naissance sur 10 000. Il existe quatre formes d'HPE :

- **alobaire** : c'est la forme la plus sévère dans laquelle on retrouve un seul ventricule et une absence de séparation complète des deux hémisphères cérébraux ;
- **semi-lobaire** : dans laquelle les lobes frontaux et pariétaux sont fusionnés avec un sillon inter-hémisphérique seulement présent dans la partie postérieure de l'encéphale ;
- **lobaire** : dans laquelle il existe une fusion ventrale des lobes frontaux alors que le reste du cerveau est séparé en deux hémisphères ;
- **Inter-hémisphérique médiane (syntélencéphalie)** : dans laquelle la partie postérieure des lobes frontaux et les lobes pariétaux sont fusionnés alors qu'il existe un sillon inter-hémisphérique antérieur et postérieur, avec un degré variable d'atteinte des noyaux gris centraux, du corps calleux et des bulbes olfactifs.

Les HPE s'accompagnent **dans 80 % des cas d'anomalies crânio-faciales** incluant la cyclopie, l'ethmocéphalie (cyclopie et proboscis), la cébocéphalie (narine unique et hypotélorisme), la microphthalmie, l'agénésie pré-maxillaire et la fente labio-palatine (figure 94.4 A-C). Elles peuvent être associées à d'autres malformations dans un cadre syndromique ou isolées (non syndromiques). Dans le premier cas, elles résultent de causes environnementales et d'anomalies chromosomiques héritées ou *de novo* (diabète, alcoolisation fœtale, trisomies 13 et 18…). Dans le second cas, des mutations autosomiques dominantes héritées ou *de novo* ont été identifiées dans 14 gènes. Pour autant, seuls 30 % des HPE non syndromiques sont expliquées par ces mutations. L'étiologie génétique reste encore inconnue dans environ 70 % des cas.

L'agénésie du corps calleux

L'agénésie du corps calleux (ACC) est **la plus fréquente des anomalies cérébrales**. Elle correspond à l'absence partielle ou totale de la principale commissure inter-hémisphérique, le corps calleux. Elle peut être isolée, ou associée à d'autres malformations, cérébrales ou extra-cérébrales (cardiaques, rénales…). Son incidence est de l'ordre 0,05 à 0,7 % dans la population générale.

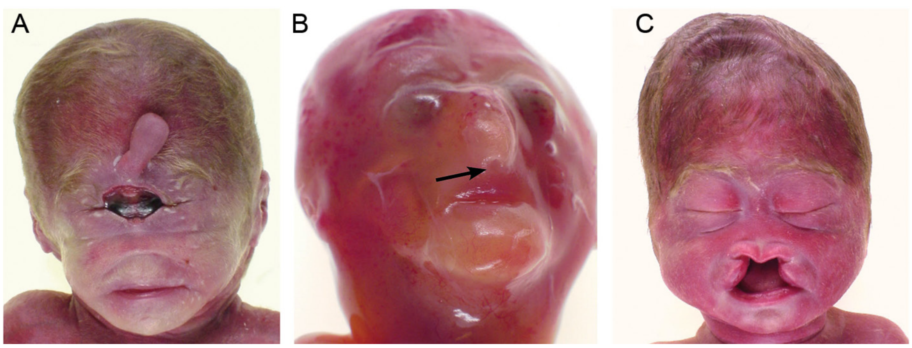


Figure 94.4

Anomalies de la ligne médiane. Phénotypes faciaux associés à l'holoprosencéphalie.
A : Ethmocéphalie
B : Cébocéphalie ou narine unique
C : Flèche et agénésie prémaxillaire.

À l'heure actuelle, les gènes responsables de cette malformation connus chez l'homme concernent essentiellement les formes syndromiques. **Parmi les autres étiologies, les causes métaboliques** représenteraient 2 % des cas, et les causes **environnementales** 6,8 % environ (syndrome d'alcoolisation fœtale, phénylcétonurie maternelle…). Les **embryofœtopathies virales** (CMV, rubéole) et la **prise de toxiques pendant la grossesse** (anti-épileptiques, cocaïne) ont également été mises en cause.

Plusieurs syndromes dont le gène est connu peuvent présenter une ACC.

Les anomalies de la prolifération neuronale

Ces malformations font référence à des troubles de la prolifération neuronale et de l'apoptose.

Dans le cas des microcéphalies, la prolifération neuronale est diminuée et l'apoptose accélérée, alors que dans les mégalencéphalies la prolifération est accélérée et l'apoptose ralentie.

Les microcéphalies

On parlera ici de microcéphalies primitives de transmission autosomique récessive, sans autres malformations associées. Elles sont définies par un périmètre crânien < –2 déviations standard (DS) à la naissance. Elles apparaissent généralement au deuxième trimestre, et sont caractérisées par un volume cérébral réduit d'un tiers par rapport à la normale et une gyration dite simplifiée. Le cervelet est également atteint et réduit de volume mais de structure normale. Leur incidence est très rare, et correspondent à une naissance sur 100 000 vivantes.

La mégalencéphalie/hémimégalencéphalie

La mégalencéphalie se définit comme une croissance excessive du cerveau dont les biométries sont > 2 DS. Elle peut être bilatérale ou unilatérale, on parlera alors d'hémimégalencéphalie. Lorsqu'elle est isolée, le plus souvent, elle n'entraîne aucun symptôme et l'examen neuropathologique est sans particularité. Lorsqu'elle est syndromique, elle peut être associée à des syndactylies, ou polydactylies, des anomalies vasculaires et cutanées, une polymicrogyrie, des anomalies de migration neuronale et des hétérotopies. Ces associations malformatives se rencontrent principalement dans deux syndromes : le syndrome Megalencephaly-Capillary malformation et le syndrome Megalencephaly-Polydactyly-Polymicrogyria-Hodrocephalus qui sont maintenant définis comme une seule entité. L'hémimégalencéphalie peut aussi se rencontrer dans le syndrome de Klippel-Trenaunay (KTS) qui associe en plus une hypertrophie des tissus osseux et mous, des angiomes cutanés et des veines variqueuses avec hypertrophie d'un membre.

Les anomalies de la migration neuronale

Ce groupe de pathologies correspond à des anomalies du neuroépendyme et de la migration neuronale : elles se traduisent sur le plan histologique par la formation d'hétérotopies de localisation périventriculaire ou sous-corticale ainsi que par des anomalies du relief des circonvolutions de l'encéphale et par une lamination corticale anormale, d'où le terme de lissencéphalies. L'incidence de ces malformations est de l'ordre d'une naissance pour 100 000 vivantes.

Les lissencéphalies

Les lissencéphalies se caractérisent par une gyration anormale, retardée d'où un aspect lisse qui a donné le nom de lissencéphalie. Ces anomalies de gyration sont principalement la conséquence d'une migration neuronale ralentie ou excessive (overmigration dans les méninges) avec parfois inversion du patron de la lamination corticale. Dans certains cas il s'y associe une microcéphalie.

On distingue trois types de lissencéphalies :

- **Type I :** elle est caractérisée par une pachygyrie, voire une agyrie avec anomalie d'operculation des vallées sylviennes. L'atteinte est généralement symétrique. Les structures de la base (bulbes olfactifs, chiasma optique et tige pituitaire), le cervelet et le bulbe rachidien sont de structure normale. Le corps calleux est présent mais anormal (fin ou parfois épais et étroit). Cette forme de lissencéphalie peut se retrouver dans le syndrome de Miller-Dieker et le syndrome XLAG et caractérisée par une ACC et des anomalies génitales en plus. On a également retrouvé des mutations du gène *DCX* (Xq22.3-q23) qui chez les garçons entrainent une lissencéphalie, et chez les filles, des hétérotopies laminaires donnant un aspect en « double cortex ». Il existe une forme associée à une hypoplasie cérébelleuse plutôt sévère et caractérisée à l'histologie par une inversion du patron de la lamination corticale.
- **Type II :** elle est caractérisée par une migration neuronale excessive aboutissant à la formation d'ectopies neurogliales méningées donnant l'aspect d'une dysplasie corticale. L'aspect extérieur du cerveau peut être lisse ou nodulaire (pavimenteuse), d'où le terme de « Cobblestone », caractérisé par une adhérence des méninges avec le manteau cérébral et des vaisseaux enfouis. L'atteinte est homogène,

elle concerne aussi bien les structures sus-tentorielles que sous-tentorielles puisqu'il existe souvent une hypoplasie cérébelleuse et/ou une agénésie vermienne partielle ou totale (spectre du Dandy-Walker). La dilatation ventriculaire est constante, de degré variable (modérée à sévère) et est en rapport le plus souvent avec une sténose de l'aqueduc de Sylvius ou une atrésie basse du quatrième ventricule (induite par la désorganisation du parenchyme cérébelleux et du tronc cérébral). Le corps calleux est présent souvent fin, laminé voire absent. À ces anomalies cérébrales, s'associent, de façon inconstante, des atteintes oculaires sous forme de dysplasie rétinienne. Cette forme de lissencéphalie est principalement retrouvé dans trois syndromes : le Walker-Warburg (WWS), la dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama (FCMD) et le Muscle-Eye-Brain Disease (MEB), tous liés à des anomalies de l'O-glycosylation. Actuellement, des mutations autosomiques récessives, dans 15 gènes ont été identifiés.

- **Type III :** elle est caractérisée par une microcéphalie sévère, une agyrie, une ACC et une hypoplasie du cervelet et des noyaux de la base. Le cortex est fin, mal délimité de la substance blanche, formé de six couches. Cette lissencéphalie se rencontre dans trois syndromes récessifs : le syndrome de Neu-Laxova, la lissencéphalie de type Encha-Razavi-Larroche, et le syndrome rapporté par Plauchu. Aucune étiologie génétique n'est pour l'instant connue. L'hérédité se ferait selon un mode autosomique récessif.

Les microlissencéphalies

Il s'agit d'un groupe qui fait référence principalement à des pathologies identifiées sous le terme de « tubulinopathies » car les patients présentant ce phénotype sont porteurs de mutations dans les gènes codant pour des tubulines. Ces malformations corticales sont caractérisées par une microcéphalie avec gyration simplifiée parfois quasiment absente, d'où le terme de lissencéphalie, associée dans certains cas à de la polymicrogyrie, une hypoplasie ou ACC, une hypoplasie cérébelleuse, des anomalies des noyaux gris centraux et de l'hippocampe. Dans les formes anténatales extrêmes, le fœtus peut présenter un phénotype d'akinésie fœtale. Actuellement des mutations autosomiques dominantes ou héritées dans sept gènes qui codent pour des protéines interagissant avec les microtubules du cytosquelette ont été identifiés.

Les hétérotopies

Ce groupe de malformations fait référence à des amas de neurones ectopiques de forme et de taille variables. Ces hétérotopies peuvent s'étendre depuis la zone ventriculaire jusqu'au cortex. On identifie plusieurs types d'hétérotopies : les hétérotopies nodulaires périventriculaires ou PHN, les hétérotopies laminaires périventriculaires et les hétérotopies sous-corticales en bande (que l'on retrouve dans les mutations du gène *DCX* chez les filles). D'après la littérature, les PHN seraient liées à des anomalies épendymaires et non à un défaut de migration cellulaire. Pour celles-ci deux étiologies génétiques principales peuvent être rencontrées. Pour les autres formes d'hétérotopies, les étiologies restent encore inconnues.

Les anomalies de développement post-migratoire

La polymicrogyrie

La polymicrogyrie (PMG) est une malformation corticale de développement tardif, induisant une désorganisation du cortex, ce qui la place dans les anomalies post-migratoires. La PMG peut être focale, diffuse, unilatérale ou bilatérale et d'étendue variable. La localisation la plus fréquente se situe dans la région postérieure des vallées sylviennes. Elle peut être isolée ou associée à d'autres malformations cérébrales incluant les ACC, les hypoplasies cérébelleuses, les PHN ou les hétérotopies sous-corticales. Les patients atteints de polymicrogyrie peuvent également présenter une microcéphalie ou une macrocéphalie.

Sur le plan clinique, elle est responsable d'une d'épilepsie, d'hémiparésie et de retard mental. Les étiologies de la polymicrogyrie incluent les infections virales, les ischémies in utero localisées ou diffuses et les mutations géniques. La PMG est associée à plusieurs syndromes dont celui d'Aicardi, de Delleman (oculo-cerebral-cutaneous syndrome), de DiGeorge, ou de Micro Warburg.

La schizencéphalie

La schizencéphalie est caractérisée par une fente linéaire bordée de substance grise traversant tout l'hémisphère, du ventricule latéral à la surface externe du cortex.

Sur le plan clinique, cette malformation entraîne des troubles moteurs, une épilepsie et un retard psychomoteur variables selon l'étendue de la fente.

Les causes de schizencéphalie sont hétérogènes et peuvent inclure les agents tératogènes, les infections prénatales, ou les traumatismes maternels. Les étiologies génétiques, rapportées jusqu'à aujourd'hui, incluent les aneuploïdies, des mutations hétérozygotes, et de possibles formes autosomiques récessives fondées sur la récurrence de l'anomalie au sein de quelques familles.

Les anomalies de la fosse postérieure

Les anomalies de l'aqueduc de Sylvius

L'aqueduc de Sylvius fait communiquer le troisième ventricule avec le quatrième ventricule. L'obstruction ou la sténose de cette communication interventriculaire provoque l'arrêt ou le ralentissement de l'écoulement du liquide céphalorachidien, aboutissant ainsi à une dilatation ventriculaire en amont (V3 et ventricules latéraux), et dans sa forme extrême à une hydrocéphalie dite obstructive. Les sténoses de l'aqueduc de Sylvius peuvent être retrouvées de manière isolée ou associées à des syndromes polymalformatifs de causes inconnues ou connues. Parmi ces derniers on retrouve le syndrome de Bickers-Adams caractérisé par l'association d'une hydrocéphalie, d'un déficit intellectuel sévère, d'une spasticité et de pouces en adduction. Il existe dans ce syndrome de nombreuses malformations cérébrales associées à la sténose de l'aqueduc de Sylvius : dilatation des ventricules cérébraux, agénésie du corps calleux, agénésie des faisceaux pyramidaux. Ce syndrome est récessif lié à l'X associé. On retrouve également des sténoses de l'aqueduc dans les associations VACTERL et la trisomie 18.

Par ailleurs, les malformations d'Arnold-Chiari de type II associées aux myéloméningocèles s'accompagnent toujours d'un étirement du tronc et des pédoncules cérébraux ce qui collabe l'aqueduc de Sylvius et provoque également une dilatation ventriculaire en amont.

La malformation de Dandy-Walker

La malformation de Dandy Walker (MDW) est **la plus fréquente malformation congénitale du cervelet humain (un cas pour 100 000 naissances vivantes).** Elle est plus fréquente chez les garçons et représente 3,5 % des hydrocéphalies infantiles.

Elle associe classiquement une ascension de la tente du cervelet, une dilatation kystique du V4, et une hypoplasie ou agénésie du vermis cérébelleux. Cette malformation est secondaire à un défaut primitif de développement du vermis et du toit du quatrième ventricule. Dans 75 % des cas, elle est isolée, sinon associée à d'autres malformations cérébrales ce qui en modifie le pronostic (hydrocéphalie, anomalies des bulbes olfactifs, agénésie du corps calleux, microcéphalie ou lissencéphalie). On la retrouve associée à de nombreux syndromes polymalformatifs (Meckel-Gruber, Joubert, CDG, Aicardi, Bardet Biedl, Smith-Lemli-Opitz, Elis Van Creveld…) ou bien à des délétions chromosomiques. Des facteurs environnementaux, comme l'alcool et l'acide rétinoïque, peuvent également être responsables d'une MDW.

Le rhombencéphalosynapsis

Le rhombencéphalosynapsis (RES) est une malformation rare (fréquence estimée à 0,13 %) du cervelet qui associe agénésie complète ou partielle du vermis et fusion des hémisphères cérébelleux et des noyaux dentelés. Il s'agit à priori d'un défaut de différenciation de la lèvre rhombique donnant une structure cérébelleuse en un seul bloc avec absence de développement de deux hémisphères cérébelleux symétriques. Le cervelet est globalement arrondi et hypoplasique. Les conséquences peuvent être l'hydrocéphalie avec ou sans kyste inter-hémisphérique (mésencéphalosynapsis) et atrésie de l'aqueduc de Sylvius. Parfois la malformation entraîne une atrésie du troisième ventricule avec une masse thalamique unique et médiane (diencéphalosynapsis).

Le RES est toujours associé à d'autres anomalies ou malformations cérébrales : hétérotopies de cellules de Purkinje, sténose de l'aqueduc et du V3, ACC, NTD et dysplasie septo-optique…

Cette malformation est le plus souvent isolée et sporadique. Il existe de rares cas autosomiques récessifs et autosomiques dominants. Il existe des formes syndromiques comme le syndrome de Gomez-Lopez-Hernandez associant RES, alopécie, craniosténose et surdité ainsi que l'association VACTERL-H. L'étiologie génétique est encore inconnue.

Les hypoplasies ponto-cérébelleuses

Les hypoplasies ponto-cérébelleuses (PCH) appartiennent à un groupe de maladies héréditaires neuro-dégénératives rares à début prénatal. Jusqu'à maintenant, au moins sept différents sous-types ont été décrits. L'incidence de chaque sous-type est inconnue. Tous les sous-types partagent des caractéristiques communes : hypoplasie/atrophie du cervelet et du pont, microcéphalie progressive et une atteinte cérébrale variable (figures 94.5 A-C). Leur incidence est d'environ un à neuf pour 100 000 naissances vivantes.

Deux sous-types ont tout d'abord été décrits : les types I et types II. Le type I (PCH1) est associé à une atteinte de la corne antérieure de la moelle, rapidement létale. Le phénotype est celui d'une akinésie fœtale. Le type II (PCH2) associe une microcéphalie progressive et des manifestations extrapyramidales (chorée ou dystonie). Les structures médullaires sont normales. La survie est plus prolongée avec des handicaps moteur et mental sévères. Le sous-type PCH3 est très rare et associe une atrophie cérébelleuse avec microcéphalie progressive. Quatre-vingts pour cent des cas de PCH3 présentent une atrophie du nerf optique. Les sous-types PCH4 et PCH5 sont des formes cliniques identiques à PCH2 mais plus sévères et de révélation anténatale. Les sous-types PCH6

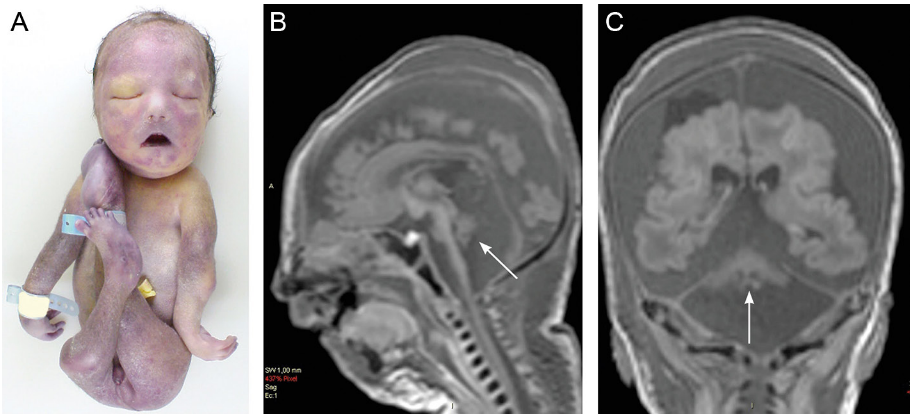


Figure 94.5

Anomalies de la fosse postérieure.
A : Fœtus de 36 SD présentant un phénotype d'akinésie fœtale en rapport avec une hypoplasie ponto-cérébelleuse.
B-C : Vues sagittale (B) et coronale (C) en IRM montrant l'extrême hypoplasie du cervelet (flèche). Noter également l'atteinte de la moelle épinière qui apparaît très grêle en E ainsi que la microcéphalie globale avec des espaces péri-cérébraux très larges.

et PCH7 sont extrêmement rares : PCH6 associe des signes du syndrome d'encéphalopathie progressive avec œdème, hypsarythmie et atrophie du nerf optique; PCH7 associe des anomalies génitales à type de cryptorchidie et de micro-pénis.

Conclusion

Les atteintes malformatives du système nerveux central (SNC) sont très diverses, tellement liées à son développement précoce que leur expression morphologique est perceptible dès la période anténatale, les rendant accessibles au dépistage échographique. Elles sont souvent sévères, létales ou sources de handicaps graves et constituent des indications très recevables à une proposition d'interruption médicale de grossesse. Pour certaines (anencéphalies, craniorachischisis…, HPE alobaire) le diagnostic peut être effectué dès l'échographie du premier trimestre, quand l'exploration morphologique du fœtus reste encore techniquement limitée, et conduit à des IMG précoces. Certaines ne seront détectables qu'à l'échographie du deuxième trimestre (ACC, microcéphalies…) voire du troisième trimestre (lissencéphalies, HPC). Chaque découverte implique un bilan malformatif complet du fœtus, à la recherche d'anomalies viscérales associées; il comprend parfois une IRM cérébrale qui précise les lésions et est seule à mettre en évidence les anomalies cyto-architectoniques de type polymicrogyries ou hétérotopies neuronales, qui peuvent changer le pronostic. Une étude cytogénétique standard accompagne cette évaluation anténatale. Lorsqu'une IMG est pratiquée, un examen fœto-pathologique doit être effectué, ce qui apportera éventuellement l'indication d'une étude génétique ciblée; dans bon nombre de cas, celle-ci permettra de fournir aux familles un diagnostic précis et un conseil génétique adapté. On peut noter que 30 % environ des fœtus examinés dans un laboratoire de fœtopathologie sont porteurs d'une malformation du SNC. Ce chiffre rend compte de la sévérité de ces anomalies et de leur accessibilité au diagnostic anténatal.

Pour en savoir plus

Bendavid C, Dupé V, Rochard L, Gicquel I, Dubourg C, David V. Holoprosencephaly: An update on cytogenetic abnormalities. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2010; 154C : 86–92.

Conti V, Carabalona A, Pallesi-Pocachard E. Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene. Brain 2013; 136 : 3378–94.

Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects– disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol 2013; 2 : 213–27.

Fotos J, Olson R, Kanekar S. Embryology of the brain and molecular genetics of central nervous system malformation. Semin Ultrasound CT MR 2011; 32 : 159–66.

Guerrini R. ParriniE. Neuronal migration disorders. Neurobiol Dis 2010; 38 : 154–66.

Mirzaa GM, Parry DA, Fry AE, et al. De novo CCND2 mutations leading to stabilization of cyclin D2 cause megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome. Nat Genet 2014; 46 : 510–5.

Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypo-plasia. Orphanet J Rare Dis 2011; 6 : 50.

Pasquier L, Marcorelles P, Loget P, et al. Rhombencephalosynapsis and related anomalies: a neuropathological study of 40 fetal cases. Acta Neuropathol 2009; 117 : 185–200.

Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. Handb Clin Neurol 2013; 111 : 129–41.

Chapitre 95

Pathologies neuromusculaires à présentation néonatale

L. Servais

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Les pathologies neuromusculaires constituent, en période pré ou néonatale, un groupe hétérogène de maladies rares qui enrichissent le diagnostic de l'hypotonie du nouveau-né. Compte tenu du caractère potentiellement traitable de certaines d'entre elles, de l'impact d'un diagnostic précis sur le pronostic en termes de survie et de qualité de vie, du conseil génétique pour les parents et souvent pour l'ensemble de la famille du nouveau-né, il importe de poser rapidement un diagnostic précis, ou à défaut, de documenter correctement le dossier et de prélever dans les meilleures conditions possibles les échantillons musculaires, cutanés et génétiques qui permettront ultérieurement de poser le diagnostic.

Ce chapitre ne se veut – ni ne peut –évidemment être exhaustif, compte tenu du nombre de pathologies potentielles et de la découverte quasi hebdomadaire de nouvelles mutations causales. Nous tenterons néanmoins de fournir au clinicien une proposition de mode de réflexion devant la suspicion d'une maladie neuromusculaire à présentation néonatale.

Un rappel anatomique

Les pathologies neuromusculaires résultent de l'atteinte d'un élément de l'unité motrice. Celle-ci commence avec le motoneurone alpha de la corne antérieure de la moelle épinière. Le motoneurone émet un axone qui innerve plusieurs fibres musculaires, via la jonction neuromusculaire de transmission acétylcholaminergique. Il est dès lors commode de classifier les pathologies en fonction de la structure principalement atteinte. Néanmoins, la connaissance de plus en plus exacte de la physiopathologie des différentes maladies neuromusculaires a progressivement amené à considérer les atteintes « pures » d'un élément de cette chaine de transmission comme une exception, et les atteintes mixtes comme la règle. Ainsi, dans le groupe des dystrophies musculaires congénitales, les dystrophie mérosine négative sont pratiquement toujours accompagnées d'une atteinte de la substance blanche centrale et périphérique, et les alphadystroglycanopathies de présentation néonatale sont pratiquement toujours associées à une atteinte souvent sévère du système nerveux central et parfois de la jonction neuromusculaire. Par ailleurs, nous savons à présent que l'amyotrophie spinale, qui est principalement une maladie du motoneurone alpha, s'accompagne régulièrement d'anomalies de la jonction neuromusculaire, de même que les myopathies myotubulaires qui sont pourtant des maladies structurelles de la fibre musculaire.

Le caractère souvent mixte de l'atteinte ne peut être méconnu pour au moins deux raisons : il peut d'une part mener à de fausses pistes diagnostiques, mais il peut également d'autre part ouvrir une perspective sur un levier d'intervention thérapeutique, par exemple en cas d'atteinte associée de la jonction neuromusculaire.

Les grandes classifications

On distingue classiquement cinq grands groupes de maladies neuromusculaires à révélation néonatale :

1. les dystrophies musculaires congénitales ;
2. les myopathies congénitales ;
3. les amyotrophies spinales ;
4. les formes congénitales de Charcot Marie ;
5. les syndromes myasthéniques congénitaux.

Peuvent également se manifester à la naissance ou immédiatement ensuite : certaines myopathies métaboliques (maladie de Pompe, certaines mitochondriopathies), de rares formes de myotonies non dystrophiques, et la forme néonatale de la dystrophie myotonique de Steinert, même si celle-ci est bien davantage une encéphalopathie qu'une myopathie.

Les dystrophies musculaires congénitales

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont caractérisées par une faiblesse proximo-distale, des rétractions précoces, et, à la biopsie musculaire, une formule dystrophique, c'est-à-dire où s'observent nécrose et régénération. Cette formule peut cependant être très discrète, surtout dans les premières semaines de vie. On distingue communément trois grands groupes :

- **Les DMC sans atteinte du système nerveux central et où les CK sont normales** : il s'agit de la dystrophie d'Ullrich, liée à une mutation homozygote ou à une néomutation dominante sur COL 6A1, A2 ou A3, souvent accompagnée en période néonatale d'une luxation congénitale de hanche, et du *Rigid Spine Syndrome* (SEPN1).
- **Les DMC avec CK élevées et atteinte modérée du système nerveux central** : il s'agit essentiellement des DMC mérosine négative liées à une mutation de LAMA2. L'atteinte du SNC peut être très spectaculaire à l'IRM, sous forme d'une atteinte démyélinisante. Une polyneuropathie démyélinisante est également fréquemment observée.
- **Les DMC avec CK très élevées et atteinte sévère du système nerveux central** : il s'agit essentiellement des alphadystroglycanopathies. Celles-ci résultent d'une mutation sur un gène codant pour une protéine qui intervient dans la

O-glycosylation. Plus d'une dizaine de gènes ont été décrits à ce jour. L'atteinte du système nerveux central peut être sévère, sous la forme d'une lissencéphalie, d'un encéphalocèle (syndrome de Walker-Warburg), ou d'une dysplasie cérébelleuse. Des anomalies ophtalmiques ou cardiaques peuvent également être présentes (*Muscle-Eye-Brain syndrome*).

Les myopathies congénitales

Les myopathies congénitales sont des anomalies structurelles d'origine génétique de la fibre musculaire. **À l'inverse des DMC, les CK sont pratiquement toujours normales, et l'atteinte du système nerveux central ou du nerf périphérique est très rare**. Cliniquement, le nouveau-né présente une faiblesse globale, pouvant être modérée ou extrêmement sévère avec très souvent une atteinte faciale et bulbaire prononcée. Certaines formes, le plus souvent les formes sévères de myopathies à bâtonnets, ou certaines myopathies liées à une mutation de RYR peuvent s'accompagner d'arthrogrypose sévère. Elles sont classiquement décrites par leur pattern d'atteinte histo-pathologique : myopathie à core, la plus fréquente (central core, multicore, minicore…), myopathie à inclusion (myopathie à bâtonnets, ou *nemalin myopathy*, la seconde, myopathie à corps réducteurs, myopathie à « cap »), myopathies à disproportion de fibres, myopathies centro-nucléaires. De nombreux gènes ont été associés avec chacune de ces formes, de manière malheureusement non exclusive. Ainsi, une mutation dans RYR, le gène le plus fréquemment impliqué dans les myopathies congénitales, peut être causal d'une myopathie à cores, à cores et bâtonnets, une myopathie centro-nucléaire ou d'une myopathie avec disproportion de fibres… Inversement, une myopathie à bâtonnets, peut être causée par une mutation dans huit gènes différents connus à ce jour.

Les amyotrophies spinales

Les amyotrophies spinales présentent à la naissance peuvent être liées ou non à une délétion homozygote de l'exon 7 de SMN1. Dans ce cas, le nombre de copies du gène SMN2 est généralement égal à un ou deux. On parle alors de SMA0. **Cliniquement, on note invariablement une aréflexie et des fasciculations linguales**, parfois associées à une arthrogrypose dans les cas les plus sévères. D'autres formes non associées à SMN1 ont également été rapportées, par exemple en association avec une arthrogrypose ou avec une dystrophie cérébelleuse. Le SMARD (*spinal muscular atrophy with respiratory distress*) associe un phénotype de SMA sévère à une atteinte précoce du diaphragme, causant une détresse respiratoire précoce.

Les neuropathies périphériques néonatales

Celles-ci sont très rares. La forme la plus fréquente est la neuropathie congénitale démyélinisante, liée à une mutation du gène MPZ, quoique d'autres gènes tels GDAP1 ou MTMR2 ont également été incriminés dans des formes très précoces de polyneuropathie démyélinisante. Outre **l'hypotonie globale et l'absence de réflexe**, on note chez ces enfants des vitesses de conduction très ralenties. Les neuropathies axonales sont plus rares, et occasionnellement associées à une encéphalopathie épileptique.

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)

Les SMC sont liés à une mutation sur un gène codant pour une protéine qui intervient dans la transmission neuromusculaire. **Il faut donc les distinguer de la myasthénie néonatale transitoire liée à la transmission passive d'anticorps maternels**. Les SMC peuvent donc être présynaptiques (par exemple dans les mutations de la choline acetyltransferase), synaptiques, dans les mutations ColQ, ou post-synaptiques, ce qui est le cas de la plupart d'entre eux. À ce jour, 14 gènes ont été décrits, et la liste n'est certainement pas close. Le diagnostic de SMC est important à évoquer, par les perspectives thérapeutiques qu'il offre. En effet, le pronostic vital et fonctionnel de certains patients peut être complètement transformé par le traitement. **Différentes molécules ont démontré leur efficacité, avec une certaine spécificité pour certains gènes et certaines mutations** : pyridostigmine, Salbutamol, éphédrine, etc. Les inhibiteurs de l'acétyl cholinestérase peuvent s'avérer extrêmement dangereux dans certaines formes et ne devraient dès lors être utilisés que sous surveillance hospitalière et/ou dans les formes identifiées génétiquement.

L'EMG chez le nouveau-né restant parfois de réalisation délicate, un traitement empirique peut quelquefois s'avérer justifié en cas de forte suspicion clinique.

Le diagnostic est par ailleurs parfois difficile à poser : il faut noter que certaines formes de myopathies congénitales (myopathie myotubulaires), d'amyotrophie spinale ou de dystrophie musculaire congénitale (alpha dystroglynaopathie) peuvent s'accompagner d'anomalies de la jonction neuromusculaire. Enfin, les SMC peuvent présenter initialement ou progressivement des anomalies structurelles de la fibre musculaire (par exemples des agrégats tubulaires), ce qui complique d'avantage le diagnostic différentiel avec les myopathies congénitales.

La démarche clinique

L'anamnèse familiale et prénatale

Les antécédents familiaux et prénatals ainsi que l'arbre généalogique constituent des éléments essentiels. Les antécédents familiaux ne peuvent se limiter à la question de la présence ou non de maladies musculaires. En particulier, les manifestations mineures chez la mère dans le cadre des maladies récessives liées à l'X (myopathie myotubulaire), voire dans les maladies auto-immunes telle la myasthénie, ou systémiques (atteinte cardiaque, endocrinienne…) dans les maladies dominantes avec anticipation (dystrophie myotonique de Steinert) devront être spécifiquement recherchées. La précision de l'arbre généalogique, principalement dans les grandes familles où une consanguinité est relevée, sera capitale si une étude de liaison ou un séquençage panexomique est envisagé.

La présence d'un polyhydramnios, la notion de mouvements fœtaux peu perçus, principalement chez les multipares, constitueront des éléments d'orientation vers une atteinte précoce, péjorant parfois le pronostic vital et fonctionnel, comme dans les myopathies congénitales.

L'examen clinique

La présence d'une **atteinte du système nerveux central** devra être systématiquement recherchée sur le plan clinique, et, en absence de diagnostic, sur le plan radiologique. Une malformation de type lissencéphalie, encephalocèle, dysplasie cérébelleuse, est un argument fort en faveur d'une dystrophie musculaire congénitale et plus particulièrement d'une alpha dystroglycanopathie. L'absence de mouvements associée à une ophtalmoplégie peut parfois mimer une encéphalopathie sévère, alors que l'enfant ne présente aucune atteinte centrale. C'est le cas par exemple dans certains syndromes myasthéniques congénitaux.

La présence de **rétractions** précoces est un argument en faveur d'une dystrophie musculaire congénitale.

La présence d'une atteinte faciale, particulièrement de la partie inférieure du visage, plaide pour une myopathie congénitale. Une **ophtalmoparésie** et/ou l'existence d'un **ptosis** doivent faire suspecter une myasthénie congénitale, et mener à la recherche d'un décrément, de préférence en fibre unique, par un électrophysiologiste expérimenté. Dans le contexte d'une myopathie congénitale, il s'agit d'un argument en faveur d'une myopathie centro-nucléaire. En cas de réelle ophtalmoplégie ou ptosis, et ce même en absence de décrément, une tentative prudente de traitement par salbutamol pourra être envisagée.

La prise en charge et les perspectives thérapeutiques

Même si cela n'en est pas la garantie, un diagnostic moléculaire précis est important pour préciser le pronostic, et donc les limites à instaurer dans la prise en charge. Il n'existe actuellement pas de traitement causal en dehors des maladies primaires (SMC) ou secondaires de la jonction neuromusculaire, de la maladie de Pompe, et des channelopathies à expression néonatale. La prise en charge sera donc essentiellement supportive sur le plan respiratoire, en veillant à protéger les voies respiratoires supérieures en cas d'anomalies de la déglutition, et en veillant à éviter l'hypoventilation alvéolaire ou l'encombrement des voies respiratoires. Le reste de la prise en charge en période néonatale visera à assurer un apport calorique suffisant malgré les éventuelles difficultés de succion, une stimulation adéquate de ces enfants qui présentent par ailleurs une intelligence souvent normale, et un accompagnement social et psychologique des parents. Différentes approches (pharmacologiques, *Enzyme replacement therapy*, transfert de gènes par AAV) sont en développement préclinique dans la myopathie myotubulaire, la SMA, ou la dystrophie d'Ullrich.

Pour en savoir plus

Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique. L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux ». Rev Neurol 2013 ; 169(Suppl 1) : S45–55.

Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, et al. Spinal muscular atrophy: from gene discovery to clinical trials. Ann Hum Genet 2013 ; 77 : 435–63.

Tulinius M, Oldfors A. Neonatal muscular manifestations in mitochondrial disorders. Semin Fetal Neonatal Med 2011 ; 16 : 229–35.

Voit T, Topaloglu H, Straub V, et al. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet Neurol 2014 ; 13 : 987–96.

Vrinten C, van der Zwaag AM, Weinreich SS, Scholten RJ, Verschuuren JJ. Ephedrine for myasthenia gravis, neonatal myasthenia and the congenital Myasthenic syndromes. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 12 : CD010028.

Chapitre 96

Rétinopathie du prématuré

E. Kermorvant, A. Barjol, G. Caputo

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'épidémiologie

La rétinopathie du prématuré est responsable de la majorité des séquelles visuelles chez les anciens prématurés et, selon les pays, de 10 à 37 % des cécités infantiles. Les données publiées sur l'incidence de la rétinopathie du prématuré varient de façon importante selon les séries, d'environ 60 % (France) à près de 90 % (États-Unis) des prématurés de moins de 27 SA, ***tous stades confondus***. Les formes ***sévères*** touchent, selon les séries, de 10 à 45 % des moins de 27 SA. On estime que 17 % des enfants prématurés de moins de 32 SA reçoivent un traitement pour ROP dans les pays industrialisés. Cependant, les deux tiers des enfants malvoyants à la suite d'une ROP vivent dans les pays en développement.

La rétinopathie du prématuré est une **pathologie multifactorielle**. Les facteurs de risque principaux sont le faible poids de naissance et le faible âge gestationnel, une mauvaise croissance postnatale, une oxygénothérapie mal contrôlée, ainsi que des comorbidités néonatales nombreuses (dont l'hyperglycémie, le sepsis et la dysplasie broncho-pulmonaire) et des facteurs ethnico-génétiques.

L'évolution naturelle et la classification (encadré 96.1)

La rétinopathie du prématuré est une **pathologie du développement rétinien**, notamment du développement du réseau vasculaire rétinien. **Elle évolue en cinq stades** (figure 96.1).

- **Le stade 1** est caractérisé par l'apparition d'une ligne de démarcation entre les zones vascularisées et les zones avasculaires.
- **Le stade 2** est caractérisé par la présence d'une néovascularisation intra-rétinienne qui prend l'aspect d'un bourrelet au niveau de la ligne de démarcation.

Les stades 1 et 2 correspondent à des formes modérées de ROP et l'évolution naturelle se fait vers la régression dans 80 à 90 % des cas avec poursuite du développement capillaire rétinien et vascularisation complète avant 44 SA. À l'inverse, la rétinopathie évolue vers une forme sévère (voir ci-dessous) dans 10 à 20 % des cas.

- **Le stade 3** est caractérisé par l'apparition d'une néovascularisation extra-rétinienne; **le stade (+)** correspond aux formes plus actives, avec des artères tortueuses et des veines dilatées.
- En l'absence de traitement, ces formes évoluent dans 50 % des cas vers un décollement de rétine et la cécité (**stade 4a si décollement partiel sans atteinte maculaire, 4b si décollement partiel comprenant la macula, et stade 5 si décollement total**). Certaines formes particulièrement agressives (AP-ROP) peuvent évoluer vers le stade cinq en une semaine.

La *localisation* des lésions rétiniennes est classée en trois zones :

- **la zone I** est définie par un cercle centré sur la papille, dont le rayon est le double de la distance interpapillo-maculaire;
- **la zone II** correspond à un cercle s'étendant jusqu'à l'ora serrata nasale;
- **la zone III** représente la périphérie temporale.

Les indications thérapeutiques (voir plus loin) sont posées en fonction de la sévérité de l'atteinte (stade)

ENCADRÉ 96.1 Physiopathologie

Le développement vasculaire rétinien débute vers la 15e semaine d'aménorrhée et se poursuit jusqu'au terme, de façon radiaire, de la papille vers la périphérie de la rétine, atteinte vers 36 SA pour la rétine nasale, et vers 40 SA pour la rétine temporale. En cas de naissance prématurée, la croissance vasculaire rétinienne n'est ainsi pas terminée et de nombreux événements de la période néonatale sont susceptibles de l'altérer.

La rétinopathie du prématuré se développe en deux phases. La première, dite phase ischémique, est caractérisée par un arrêt du développement capillaire rétinien et une dégénérescence des vaisseaux existants. La deuxième phase, dite proliférative, est caractérisée par la prolifération anarchique et excessive de néo-vaisseaux au niveau des zones avasculaires, sous l'effet d'une sécrétion massive de facteurs angiogéniques. Ce mécanisme vise à compenser l'hypoxie neuronale induite par la perte vasculaire initiale. Cette néo-vascularisation est à l'origine des complications redoutées de la rétinopathie du prématuré que sont les hémorragies intraoculaires et le décollement de rétine.

La phase ischémique, silencieuse, se déroule entre 24 et 31 SA; la phase proliférative est observée entre 31 et 44 SA. La cascade à l'origine de l'arrêt de croissance et de la dégénérescence micro-vasculaire rétinienne initiaux résulte à la fois de facteurs oxygénodépendants et de facteurs indépendants de l'oxygène. Les mécanismes oxygénodépendants comprennent les lésions induites par le stress oxydant et nitro-oxydant, et la suppression, via le facteur de transcription régulé par l'oxygène HIF-1α, de facteurs de croissance vasculaire comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et l'érythropoïétine. Les facteurs indépendants de l'oxygène sont liés à la croissance et sont principalement dus à un déficit en hormones de croissance comme l'IGF-1. L'apparition de la néo-vascularisation de la deuxième phase de la maladie résulte d'une surexpression de facteurs angiogéniques, notamment le VEGF.

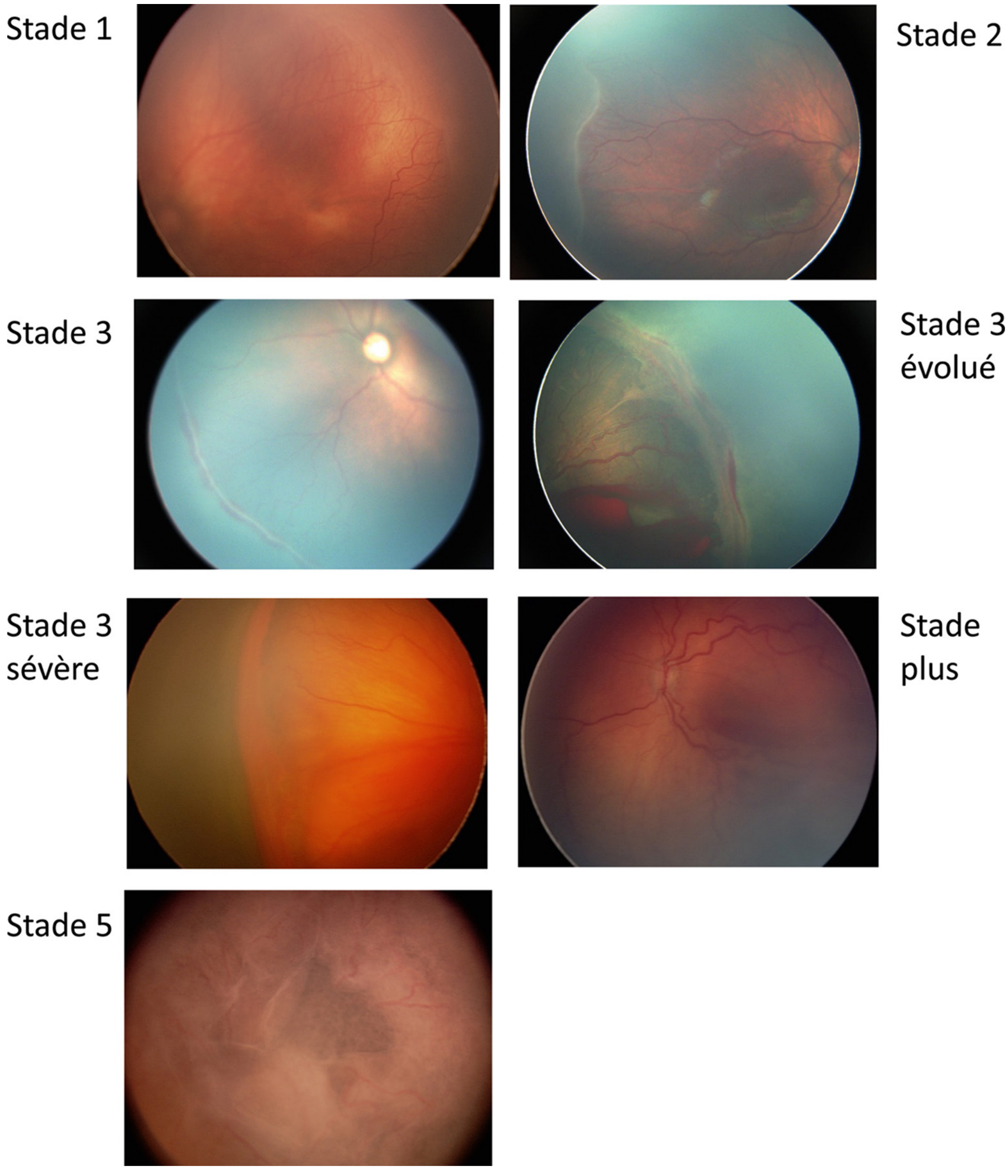


Figure 96.1
Stades de la rétinopathie du prématuré.

et de sa localisation : l'atteinte de la zone I, contenant la macula, est la plus grave.

Le dépistage

Les objectifs du dépistage sont d'identifier les enfants à risque d'évolution défavorable et qui nécessitent un traitement, tout en minimisant le nombre d'examens, sources de stress pour l'enfant et consommateurs de temps médical. Bien codifié, le dépistage concerne les prématurés nés avant 32 SA et/de moins de 1500 g. Les recommandations publiées sont assez semblables dans les pays industrialisés (encadré 96.2).

Le traitement

La photocoagulation laser

La photocoagulation laser permet de détruire les zones de rétine ischémique et de stopper la néo-vascularisation en inhibant la sécrétion de VEGF induite par l'ischémie. Elle est réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale par un ophtalmologiste entrainé.

L'indication est portée en cas de stade pré-seuil de type 1 (tableau 96.1), c'est-à-dire lorsque le risque d'évolution vers une rétinopathie sévère est supérieur à 15 %. Le laser laisse des impacts blancs qui se pigmenteront en deux à trois semaines (figure 96.2).

Un contrôle du fond d'œil est nécessaire après laser afin de vérifier la régression du bourrelet et/ou du stade (+). Celui-ci peut persister plusieurs semaines après traitement.

ENCADRÉ 96.2 Dépistage de la ROP

Qui ?

- Tous les enfants de moins de 1500 g (UK) voire moins de 1250 g (USA) ;
- ou d'âge gestationnel inférieur à 32 SA (UK) voire 30 SA (USA) ;
- ou les enfants de moins de 2000 g ayant eu une évolution néonatale particulièrement compliquée (pathologie respiratoire sévère, sepsis sévère).

Quand ?

Le premier examen est effectué entre 31 et 33 SA d'âge corrigé **ou** entre quatre et six semaines de vie (**le plus tard des deux**).

À quelle fréquence ensuite ? Jusqu'à quand ?

- Toutes les deux semaines, jusqu'à ce que la rétine soit complètement vascularisée (c'est-à-dire aux alentours du terme).
- Le suivi peut être plus rapproché, une à deux fois par semaine, dans les formes sévères.

Comment ?

- Après dilatation pupillaire (par exemple mydriaticum et néosynéphrine diluée ; il est prudent d'éviter l'atropine chez le prématuré, en raison du risque de troubles digestifs).
- Chez un enfant stable et en prévenant douleur et inconfort (solution sucrée, cocooning, collyre anesthésique).
- Par un ophtalmologiste **expérimenté**.
- En **ophtalmoscopie indirecte** (avec casque de Schepens et lentille de 28 ou 30 dioptries) ou en **télémédecine, à l'aide d'une caméra rétinienne** à fibres optiques, permettant la prise de clichés grand-champ du fond d'œil par les pédiatres ou le personnel paramédical. La lecture est ensuite assurée par un centre ophtalmologique expert.

La vitrectomie et le cerclage

La vitrectomie est réservée aux stades avec décollement de rétine, partiel ou total (stades 4a et b et 5). Elle permet de lever les tractions qui s'exercent sur la rétine, ce que le laser ne peut faire. Le cristallin sera conservé dans la mesure du

Tableau 96.1 Indications de la photocoagulation laser.

Stade pré-seuil type 1 : laser
Tout stade plus en zone I Stade 3 en zone I Stade 2 ou 3 ET stade + en zone II
Stade pré-seuil type 2 : surveillance bihebdomadaire et laser si évolution vers type 1
Stade 1 ou 2 sans stade + en zone I Stade 3 sans stade + en zone II

possible afin de ne pas gréver le pronostic visuel par une aphakie fortement amblyogène. La chirurgie est délicate en raison du risque hémorragique en phase hyper-aigüe. Une photocoagulation laser préalable, ou une injection intravitréenne d'anti-VEGF peut être souhaitable afin de préparer au mieux l'intervention.

Le cerclage consiste à placer une bande de silicone à l'équateur du globe afin de limiter les tractions vitréo-rétiniennes. Il a pour intérêt d'être moins agressif que la vitrectomie car il s'agit d'une chirurgie par voie externe sans effraction du globe oculaire. Le cristallin est donc préservé. Il devra cependant être sectionné entre six et 12 mois après sa mise en place afin d'éviter le développement d'une myopie secondaire.

Actuellement, le cerclage est délaissé au profit de la vitrectomie, avec ou sans conservation du cristallin.

Les anti-VEGF

Le bévacizumab (Avastin®) est utilisé dans les formes agressives postérieures (AP-ROP, stade (+) marqué sans réel bourrelet) ou les rétinopathies en zone I afin de différer le laser et d'augmenter la surface de rétine vascularisée.

Une seule étude randomisée est disponible, qui a montré l'efficacité à court terme des anti-VEGF comparés au laser dans les stades avec forte activité angiogénique (stade +). Le principal intérêt des anti-VEGF, par rapport à la photocoagulation laser, est la facilité de mise en œuvre d'une part (injection possible au lit du malade), et la poursuite de la croissance vasculaire après l'injection d'autre part, permettant ainsi d'accroître la surface de rétine fonctionnelle. Cependant, des récidives tardives sont décrites, et une surveillance rapprochée et prolongée pendant les mois qui suivent l'injection est nécessaire jusqu'à un terme corrigé de 80 SA. Un complément par photocoagulation laser est souvent requis. Les effets à long terme sont encore mal évalués, notamment sur les développements pulmonaire et cérébral, dans lesquels le VEGF est impliqué.

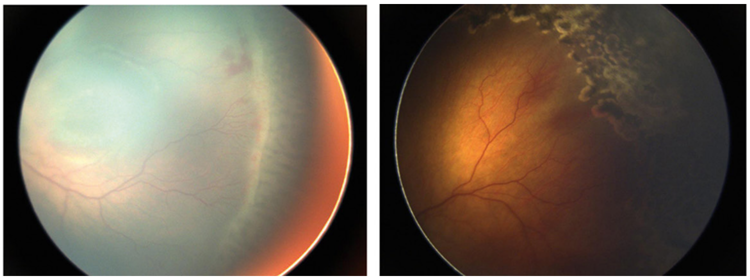


Figure 96.2

Aspect au FO après traitement par laser d'une rétinopathie du prématuré.

L'évolution après traitement : devenir à long terme, suivi

Dans les ROP où seul le traitement laser a été requis, le pronostic anatomique est bon puisque, après un suivi moyen de 33 mois, 92 % des enfants ont une rétine à plat et 70 % ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10.

Pour les stades plus sévères, on distingue les résultats anatomiques des résultats fonctionnels. Dans les stades 4a, la rétine peut être réappliquée dans près de 90 % des cas et environ 75 % des patients ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 2,5/10 si le cristallin a pu être conservé. En revanche, pour les stades 4b et 5, seule la macula peut parfois être aplanie et, quel que soit le résultat anatomique, l'acuité visuelle reste très médiocre dans la majorité des cas.

Avec ou sans traitement, les troubles réfractifs ainsi que les strabismes sont plus fréquents au décours d'une ROP que dans la population générale, et un suivi ophtalmologique rapproché et prolongé est nécessaire.

Peut-on prévenir la ROP ? Perspectives

Les progrès récents dans la compréhension des mécanismes de la dégénérescence capillaire caractérisant la première phase de la rétinopathie du prématuré, de la réparation vasculaire, et de l'angiogenèse pathologique survenant à sa deuxième phase ouvrent de nouvelles perspectives préventives et thérapeutiques. Parmi elles, la modulation des taux d'IGF-1, l'optimisation de la croissance et de la nutrition post-natales – incluant notamment un apport suffisant en AGPI de la série ω-3, et l'utilisation d'anticorps anti-VEGF, font partie des voies thérapeutiques les plus prometteuses. Si les traitements antioxydants n'ont pas eu les résultats escomptés, un monitorage rigoureux de l'oxygénothérapie est indispensable, avec des objectifs de SpO_2 ne dépassant pas 95 % pour éviter le risque d'hyperoxie, tout en limitant les fluctuations de FiO_2/SpO_2.

Pour en savoir plus

Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity : anatomical and refractive outcomes. Retina Phila Pa 2008 ; 28 : 839–46.

Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. Pediatr Res 2013 ; 74 (Suppl 1) : 35–49.

Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity : results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003 ; 121 : 1684–94.

Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011 ; 364 : 603–15.

Chapitre 97

Échographie transfontanellaire

O. Baud, M. Alison, P.-H. Jarreau

PLAN DU CHAPITRE

Intérêt et indications

L'échographie transfontanellaire (ETF) permet l'exploration anatomique et vasculaire du contenu intracrânien par la fontanelle antérieure qui est généralement perméable chez le nouveau-né.

C'est la méthode de choix pour faire le **premier bilan cérébral et le suivi chez le prématuré** car elle peut être faite facilement au lit du patient et nécessite un entraînement relativement limité. Elle est fiable pour le dépistage des pathologies hémorragiques (hémorragies intraventriculaires de grades 1 à 4 selon la classification de Papille), mais plus difficile à interpréter pour les lésions de la substance blanche du prématuré.

Elle est moins utile pour le diagnostic précoce des lésions anoxo-ischémiques à terme où l'IRM pendant les 10 premiers jours de vie est la plus performante.

Les régions périphériques de l'encéphale et la fosse postérieure sont généralement mal vues en ETF, même si un abord par la suture petro-squameuse et la fontanelle postéro-latérale (figure 97.1) est utilisé.

En cas de traumatisme obstétrical et de suspicion d'hémorragie intracrânienne mais extra-cérébrale (hématome sous-dural ou extradural) l'ETF peut être prise en défaut et l'examen à réaliser en urgence pour faire le bilan des lésions est la tomodensitométrie.

L'ETF est également indiquée chez le nouveau-né comme examen de première intention si on suspecte :

- une pathologie malformative anténatale ;
- une dilatation ventriculaire ;
- une anomalie morphologique du corps calleux ;
- en cas de bilan d'un syndrome polymalformatif de découverte postnatale ;
- dans l'exploration d'une augmentation du périmètre crânien.

Elle sera complétée en fonction des premiers résultats par un TDM ou une IRM.

La technique

L'enfant est placé en décubitus dorsal en présence d'un soignant ou d'un accompagnant. La position de la sonde est variable en fonction du plan de coupe désiré, coronal ou sagittal/parasagittal.

L'ETF est une technique d'imagerie fondée sur l'émission d'ultra-sons parfaitement calibrée et contrôlée. Il faut utiliser des sondes de haute fréquence (5 à 7,5 MHz).

Les balayages utilisés sont antéropostérieur et sagittal de droite à gauche sur l'ensemble de l'encéphale.

En coupes frontales (coronales), le balayage va des lobes frontaux, au-dessus des orbites, jusqu'à la limite de visibilité du parenchyme permise par la fenêtre échographique, en arrière des plexus choroïdes. **Au minimum, trois coupes frontales** de référence sont nécessaires : antérieure, médiane et postérieure :

- une coupe frontale antérieure passant par les cornes frontales ;
- une coupe frontale médiane passant pas les trous de Monro et le troisième ventricule, permettant de mesurer et de suivre l'évolution du diamètre transversal des ventricules latéraux en cas de dilatation ;
- une coupe frontale postérieure passant par les plexus choroïdes.

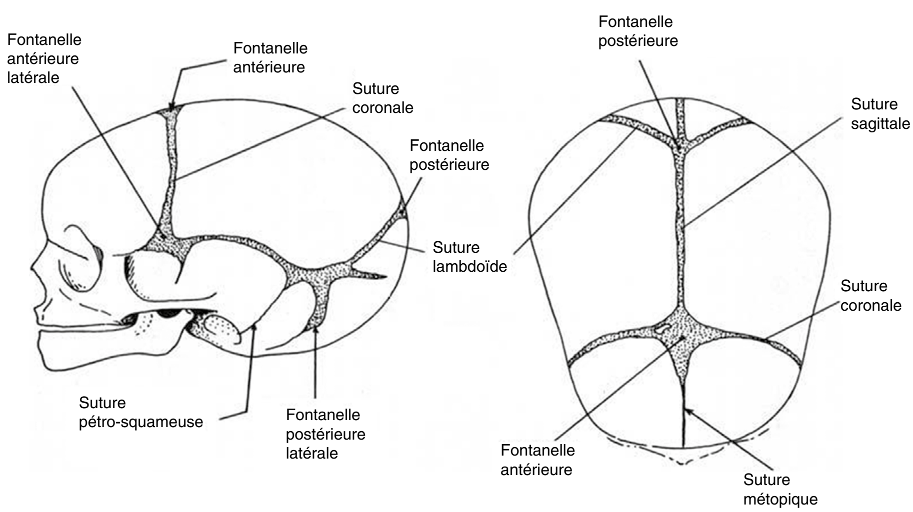


Figure 97.1
Noms et repères anatomiques des fontanelles et sutures chez le nouveau-né.

Si possible, il est préférable d'en avoir cinq : s'ajoutent alors une coupe plus antérieure que les cornes frontales et l'une plus postérieure qui passe par le parenchyme occipital.

En coupes sagittales et parasagittales, au minimum **trois coupes de référence** sont nécessaires : médiane, sagittales paramédiane droite et gauche :

- la coupe sagittale médiane passe par le corps calleux, le troisième ventricule et le quatrième ventricule;
- les coupes sagittales paramédianes droite et gauche passent par le grand axe antéropostérieur des ventricules latéraux. En cas de dilatation ventriculaire, les mesures des diamètres antéropostérieurs des cornes occipitales des ventricules latéraux peuvent être utiles à l'appréciation de l'évolutivité.

Si possible, il est préférable d'en avoir cinq : s'ajoutent des coupes parasagittales externes permettant de mieux visualiser la substance blanche.

La réalisation d'un doppler pulsé sur les gros vaisseaux médians (artères cérébrale antérieure ou péricalleuse) et le calcul d'un index de résistivité sont recommandés dans certaines circonstances :

- persistance de canal artériel notamment chez le grand prématuré;
- encéphalopathie anoxo-ischémique;
- dilatation ventriculaire d'allure évolutive;
- épanchement péri-cérébral;
- instabilité cardiorespiratoire chez le prématuré;
- suspicion de thrombose veineuse cérébrale;
- souffle intracrânien.

Un schéma standardisé de recueil des données est proposé en fin de chapitre.

Le calendrier de réalisation des ETF

En dehors des examens réalisés en fonction des anomalies cliniques aiguës (déglobulisation, encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale, convulsions néonatales…), une ETF est réalisée de façon assez systématique **chez le prématuré né avant 32 SA :**

- **durant les 72 premières heures de vie** (dépistage des HIV et des hyper-échogénicités périventriculaires considérées comme physiologiques si leur échogénicité est inférieure à celle des plexus choroïdes, homogène et symétrique et régressant vers J10-15, voir tableau 97.1);
- **à J8 ± 1 jour** (dépistage des HIV et évolution des hyper-échogénicités périventriculaires);
- **à J21 ± 2 jours** (dépistage des lésions de la substance blanche et des zones d'ischémie parenchymateuses);
- **à 36 SA** d'âge post-conceptionnel (évaluation de l'intégrité de la substance blanche, taille des ventricules latéraux et évaluation des espaces cérébraux).

Pour les enfants nés au-delà de 32 SA, on adaptera le calendrier de réalisation des ETF à la clinique avec au moins deux ETF, une pendant la première semaine et une vers la troisième semaine de vie.

Toute anomalie doit être contrôlée au moins une semaine après, voire plus précocement en cas de processus rapidement progressif (dilatation ventriculaire post-hémorragique, effet de masse, hématome intra-parenchymateux).

Tableau 97.1 Score ETF de Sie et al.

Spots transitoires	Hyper-échogénicités périventriculaires < 7 jours.
Grade 1a	Hyper-échogénicités périventriculaires homogènes > 7 jours.
Grade 1b	Hyper-échogénicités périventriculaires inhomogènes > 7 jours.
Grace 2	Hyper-échogénicités périventriculaires évoluant vers la formation de petits kystes localisés.
Grade 3	Hyper-échogénicités périventriculaires évoluant vers la formation de petits kystes étendus.
Grade 4	Hyper-échogénicités s'étendant vers la substance blanche sous-corticale et évoluant vers la formation de kystes périventriculaires et sous-corticaux étendus.

Le schéma standardisé de recueil des données

ETF réalisée le YYY sur appareil XXX mis en service en mois/année.

Fosse postérieure

Normale oui ☐ non ☐

Structures médianes

Septum présent ☐ absent ☐
Corps calleux présent ☐ absent ☐

Espaces péricérébraux

Normaux ☐ Élargis ☐ Anéchogènes : Oui ☐ Non ☐
Mesure au niveau de la scissure inter-hémisphérique : …. mm

Système ventriculaire

Normal ☐ Dilaté ☐ Cornes frontales **D :** ….mm **G** : ….mm Plancher : Normal ☐ Rectiligne ☐ Convexe ☐ Carrefours **D :** ….mm **G** : ….mm 3e ventricule : diamètre ….mm
Hémorragie sous-épendymaire Oui ☐ Non ☐ **D G** Hémorragie intra-ventriculaire Oui ☐ Non ☐ **D G** Liseré échogène de la paroi périventriculaire Oui ☐ Non ☐

Parenchyme cérébral

Normal ☐ Anormal ☐
Noyaux gris centraux normaux : Oui ☐ Non ☐

Hyper-échogénicité périventriculaire
Oui ☐ Non ☐

		Droite	Gauche
Homogène			
Hétérogène			
Écho-structures par rapport aux plexus choroïdes	>		
	=		
	<		
Antérieure, en regard ou en avant des trous de Monro			
Moyenne, entre les trous de Monro et les carrefours			
Postérieure, en regard ou en arrière des carrefours			

Commentaires :

Lésions kystiques

Oui ☐ Non ☐

		Droite	Gauche
Plus grande dimension antéropostérieure		…mm	…mm
Plus grande dimension crânio-caudale		…mm	…mm
Localisation des kystes :			
	Antérieure		
	Moyenne		
	postérieure		

Commentaires :

DOPPLER		V max	IR
	Artère cérébrale antérieure		
	Éventuellement		
	Carotide interne droite		
	« » gauche		
	Artère sylvienne droite		
	« » gauche		
	Tronc basilaire		

Doppler

Commentaires :
Conclusion :

Pour en savoir plus

Adamsbaum C. Imagerie pédiatrique et fœtale. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2007.

André C., Adamsbaum C., Kalifa G. Échographie transfontanellaire. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Radiodiagnostic III - Squelette normal – Neuroradiologie - Appareil locomoteur.

Barkovich AJ. Pediatric neuroimaging. 4ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2005.

Couture A, Veyrac C. Transfontanellar Doppler Imaging in Neonates. Berlin : Springer ; 2001.

De Vries LS, Groenendaal F. Neuroimaging in the preterm infant. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002 ; 8 : 273–80.

Girard N, Chaumoitre K, Millet V, Gire C, Boubred F, Lacroze V, et al. Imagerie des désordres neurologiques néonataux. J Radiol 2003 ; 84 : 547–78.

Sie LT, van der Knaap MS, van Wezel-Meijler G. Taets van Amerongen A.H., Lafeber H.N., Valk J. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. AJNR Am J Neuroradiol 2000 ; 21 : 852–61.

Chapitre 98

IRM cérébrale néonatale

Principes

M. Alison, A. Tanase, M. Elmaleh-Bergès

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'IRM est la modalité d'imagerie de choix pour l'analyse du parenchyme cérébral. C'est une technique non irradiante, qui présente un excellent contraste tissulaire et donc une meilleure sensibilité et spécificité que l'échographie ou le scanner pour la détection de lésions cérébrales. Ses inconvénients sont toutefois la nécessité de transporter le patient parfois instable dans le service de radiologie, d'assurer sa sédation éventuelle, la durée de l'examen (30–45 minutes) et parfois le manque de disponibilité en urgence.

La technique

La préparation

Chez le nouveau-né, l'examen sera réalisé pendant la phase de sommeil postprandial, avec un système de contention adapté. **Si le nouveau-né est intubé, la présence du réanimateur est nécessaire afin de maintenir une sédation** pour éviter les artéfacts de mouvement.

Avant de l'installer dans l'aimant, il faut s'assurer de l'absence de tout matériel ferromagnétique et utiliser un matériel IRM-compatible. La surveillance visuelle (caméra dans le tunnel) et des constantes au moyen de capteurs (saturation) est indispensable dans tous les cas.

L'acquisition

L'utilisation d'antennes adaptées permet d'améliorer la qualité des images (antennes pédiatriques dédiées ou antenne de substitution, par exemple antenne genou adulte pour étudier un crâne de nouveau-né).

Une première séquence rapide de repérage permet de positionner les séquences suivantes.

Les plans de référence pour l'imagerie cérébrale sont : les coupes sagittales dans l'axe de la faux du cerveau, les coupes transverses dans le plan commissures blanches antérieure-postérieure (CA-CP), les coupes coronales perpendiculaires à CA-CP.

Pour un nouveau-né, l'épaisseur de coupe ne doit pas dépasser trois à quatre millimètres. Les paramètres de chaque séquence sont adaptés au cerveau immature riche en eau. Le protocole de base comporte les séquences suivantes (encadré 98.1).

En fonction du contexte clinique, des séquences complémentaires pourront être réalisées :

- les séquences d'**angiographie** (en temps de vol), réalisées sans injection de produit de contraste, permettent d'analyser soit les artères (polygone de Willis), soit les flux veineux ;
- la **spectroscopie par résonance magnétique** (SRM), permet une quantification relative de certains métabolites (encadré 98.2) dans une région d'intérêt en cas d'anoxo-ischémie ou de suspicion de maladie métabolique.

ENCADRÉ 98.1 IRM cérébrale néonatale, protocole standard

- **T1 Spin Écho axial** et **sagittal** (ou séquence volumique 3D reconstruite dans les trois plans)
- **T2 axial et coronal** :
  - séquence axiale T2 Spin Écho dual (deux échos, TE = 60 et 120 millisecondes) : 1er écho utile en raison de sa plus grande sensibilité à l'œdème dans les anoxo-ischémies avant H48 ;
  - séquence coronale T2 Turbo Spin Écho (plus rapide que le Spin Écho).
- **T2* (Écho de gradient) axial :** séquence la plus sensible pour détecter des pigments d'hémosidérine (stigmates hémorragiques) ou des calcifications qui entrainent un artéfact de susceptibilité magnétique (vide de signal).
- **Diffusion axiale** (écho planar, b = 600 à 700 s/mm^2) : utile pour caractériser des anomalies de signal, permettant de différencier un œdème cytotoxique (restriction de diffusion) d'un œdème vasogénique (augmentation du coefficient de diffusion) ou encore de détecter une maturation anormale (augmentation du coefficient de diffusion). Cette séquence devra être réalisée en fin d'examen en raison de son caractère bruyant qui risque de réveiller l'enfant.

* D'après Barkovich A.J., Raybaud C. Pediatric Neuroimaging. Fifth Edition. Lippincott Williams and Wilkins 2012. Chapter 1 : Techniques and methods in Pediatric Neuroimaging : 21–39.

ENCADRÉ 98.2 Principaux métabolites en spectroscopie par résonance magnétique

- N-Acétyl-Aspartate (NAA) : marqueur neuronal
- Choline (Cho) : précurseurs et produits de dégradation des membranes cellulaires
- Myo-Inositol (ml) : marqueur glial
- Lactates (Lac) : témoigne d'une glycolyse anaérobie
- Créatine : marqueur du métabolisme énergétique, sert de pic de référence car c'est le plus constant
- Une **injection intraveineuse de produit de contraste** (chélate de gadolinium) peut être nécessaire en cas de suspicion d'infection, en cas de doute sur une thrombose veineuse sur les séquences d'angiographie ou pour caractériser une lésion cérébrale atypique. La dose est de 0,2 cc/kg de poids (soit 0,1 mmol/kg). La même séquence T1 sera réalisée avant et après injection (3D T1 et/ou 2D T1).

L'interprétation

L'interprétation nécessite impérativement de connaître le terme de naissance et l'âge corrigé du nouveau-né.

L'analyse de la myélinisation

Chez le nouveau-né, la myélinisation s'étudie au mieux sur les séquences en pondération T1, les régions myélinisées apparaissant en hypersignal T1 (tableau 98.1 et figure 98.1).

Tableau 98.1 Myélinisation normale chez le nouveau-né.

Nouveau-né à terme
– partie postérieure du tronc cérébral – pédoncules cérébelleux inférieur et supérieur – bras postérieur des capsules internes – pallidum, thalamus (noyau ventro-latéral) – faisceau cortico-spinal dans le centre semi ovale
1 mois
– substance blanche cérébelleuse profonde – voie cortico-spinale – gyri pré et post-centraux – radiations optiques

D'après Staudt M., Krageloh-Mann I., Grodd W. Normal myelination in childhood brains using MRI– a meta analysis. Rofo 2000 ; 172 : 802–811.

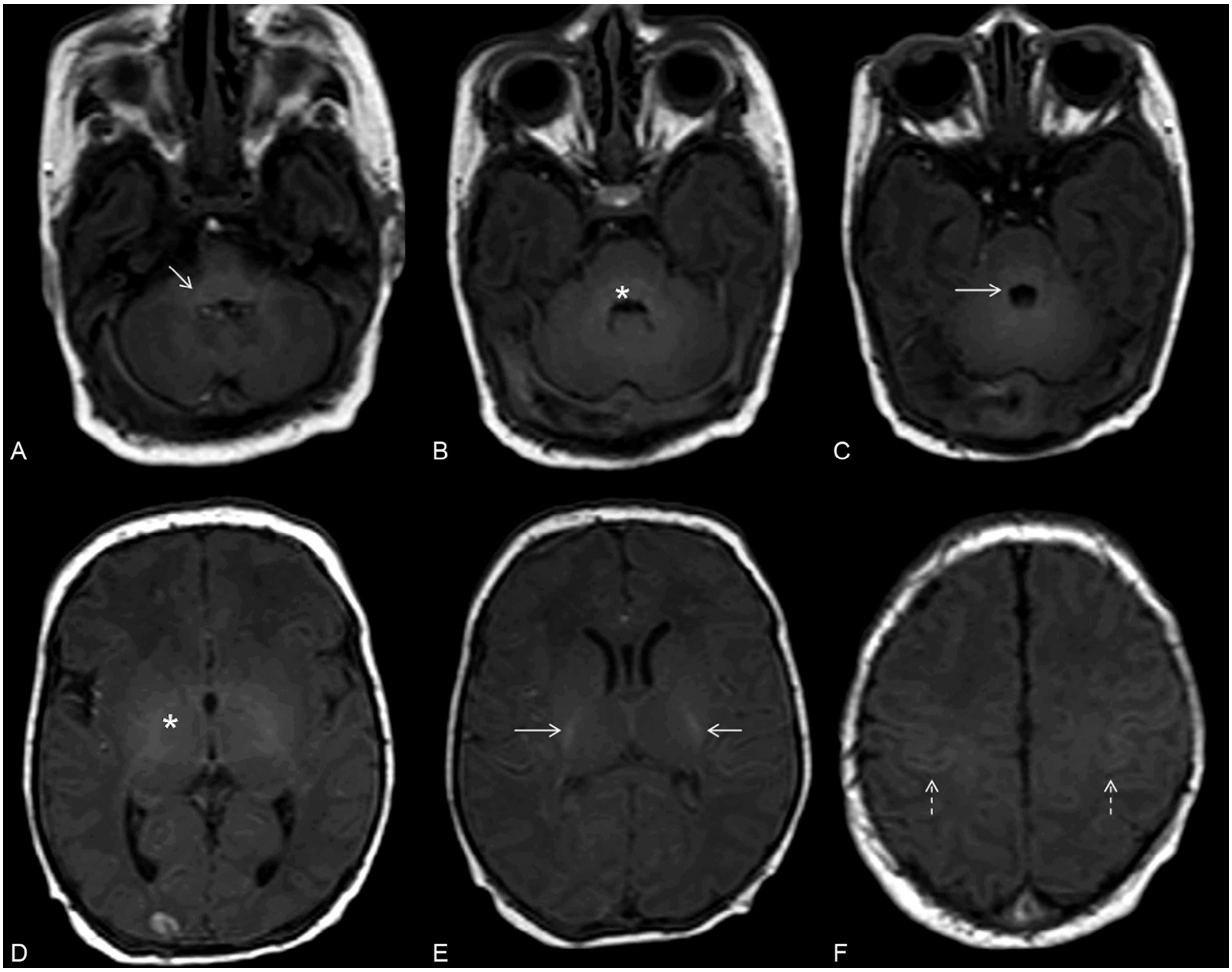


Figure 98.1

Myélinisation normale d'un nouveau-né à terme.
Les régions myélinisées suivantes apparaissent en hypersignal T1 sur les différentes coupes. A : Pédoncules cérebelleux inférieurs (flèche)
B : Partie dorsale du tronc (*)
C : Pédoncules cérebelleux supérieurs (flèche)
D : Pallidi (*) et noyaux ventro-latéraux des thalami (°)
E : Bras postérieur des capsules internes (flèche)
F : Faisceau cortico-spinal dans le centre semi-ovale et les régions centrales (flèche).

L'analyse de la gyration

L'étude de la gyration s'appuie sur l'âge corrigé de l'enfant. La vallée sylvienne est la première scissure à apparaître dès le quatrième mois de grossesse et son operculation se poursuit jusqu'au terme (figure 98.2). Des atlas permettent de comparer la gyration en fonction de l'âge corrigé du nouveau-né afin de détecter une éventuelle anomalie de gyration. Les dates d'apparition en IRM des principaux sillons sont résumées dans le tableau 98.2.

L'analyse de l'épaisseur du ruban cortical permet de rechercher des anomalies focales de la gyration (pachygyrie et/ou polymicrogyrie).

Les structures de la ligne médiane (figure 98.3)

Le corps calleux

L'analyse du corps calleux s'effectue sur la séquence sagittale T1 et inclut sa morphologie, son signal et sa taille. Chez le nouveau-né, il apparait fin, plat et non myélinisé donc en hyposignal T1. Le renflement du genou n'apparaît qu'au deuxième mois et celui du splénium vers quatre-six mois. Des normes de longueur du corps calleux ont été publiées chez le fœtus, mais ne peuvent cependant pas être strictement extrapolées aux nouveau-nés prématurés en raison de sa croissance plus lente en postnatal. Des normes de

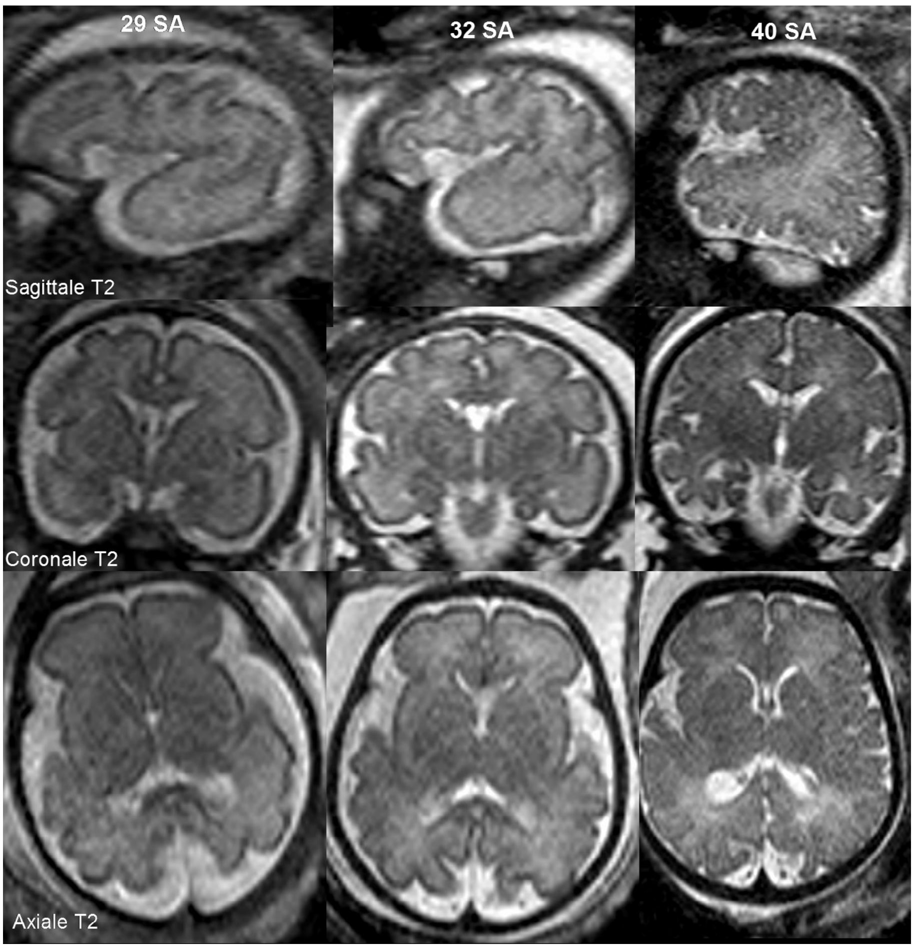


Figure 98.2

Évolution de la gyration en fonction de l'âge gestationnel.
Séquences en pondération T2 (sagittale, coronale et axiale) chez des fœtus de 29 SA, 32SA et 39 SA.

Tableau 98.2 **Giration normale en IRM.**

Sillons ou scissures	Date d'apparition (semaines d'aménorrhée)
Face médiale	
Inter-hémisphérique	22–23
Péricalleux	22–23
Parieto-occipital	22–23
Cingulaire	24–25
Cingulaires secondaires	33
Marginal	27
Calcarine	24–25
Occipitaux secondaires	34
Face ventrale	
Hippocampique	22–23
Collatéral	26
Temporo-occipital	33
Face latérale	
Frontal supérieur	29
Frontal inférieur	29
Temporal supérieur (postérieur)	27
Temporal supérieur (antérieur)	32
Temporal inférieur	33
Intra-pariétal	28
Insulaire	34
Vertex	
Central	26
Précentral	27
Post-central	28

La date d'apparition des sillons (en semaines d'aménorrhée) correspond au terme où ces sillons sont visibles chez plus de 75 % des fœtus.
D'après Garel C., Chantrel E., Elmaleh M., Brisse H., Sebag G. Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. Childs Nerv Syst 2003 ; 19 : 422–425.

longueur et d'épaisseur du corps calleux ont été publiées chez le nouveau-né et le nourrisson en fonction de l'âge. L'épaisseur moyenne du corps calleux du nouveau-né est de 4,3 mm à 5,1 mm pour le genou, 2,3 mm pour le corps et de 3,7 mm à 3,9 mm pour le splénium. Sa longueur moyenne est de 43,6 mm à 47,7 mm, mais présente une grande variabilité interindividuelle avec des normes allant de 36,8 mm (troisième percentile) à 62 mm (97e percentile). En revanche, le rapport entre la longueur du corps calleux et le diamètre antéropostérieur du cerveau semble à peu près constant (0,35 et 0,45) la première année.

L'hypophyse

Sur la séquence sagittale T1, l'antéhypophyse du nouveau-né a un bord supérieur convexe et apparait en hypersignal T1 physiologique jusqu'à deux mois d'âge postnatal, que l'enfant soit né à terme ou prématurément.

Le chiasma, les bulbes et les sillons olfactifs

Le chiasma, les nerfs optiques, les bulbes et les sillons olfactifs sont analysés sur la séquence coronale T2.

Le septum, la faux du cerveau

Ils sont analysés sur la séquence coronale T2. Le septum sépare les ventricules latéraux et doit être continu. La présence d'un kyste du septum pellucidum est très fréquente chez le nouveau-né, les deux feuillets du septum fusionnant le plus souvent en posnatal.

La faux du cerveau doit être rectiligne, continue et complète, sans interdigitation des sillons frontaux.

La fosse postérieure

Le volume, la forme, l'orientation du vermis sont analysés sur la séquence sagittale T1. Une séquence sagittale T2 complémentaire est utile en cas de doute pour une meilleure analyse des foliations vermiennes. La fissure primaire sépare le lobe antérieur (un tiers) du lobe postérieur (deux tiers) qui présentent un rapport constant.

Le tronc cérébral avec le renflement de la protubérance, l'insertion de la tente du cervelet et la grande citerne sont également analysés sur la séquence sagittale.

Les hémisphères cérebelleux sont analysés sur la séquence coronale T2 et sur les séquences axiales.

Le système ventriculaire

La paroi ventriculaire normale est lisse et régulière. En IRM, comme en échographie, la taille du système ventriculaire est mesurée dans le plan coronal (figure 98.4). Les normes concernant la taille des ventricules ont principalement été établies en échographie. Comme chez le fœtus, les carrefours ventriculaires sont mesurés en regard des plexus et sont normalement inférieurs à 10 mm de largeur. Les cornes frontales mesurent moins de 3 mm. L'index ventriculaire (distance entre la faux et le bord latéral de la corne frontale), mesuré

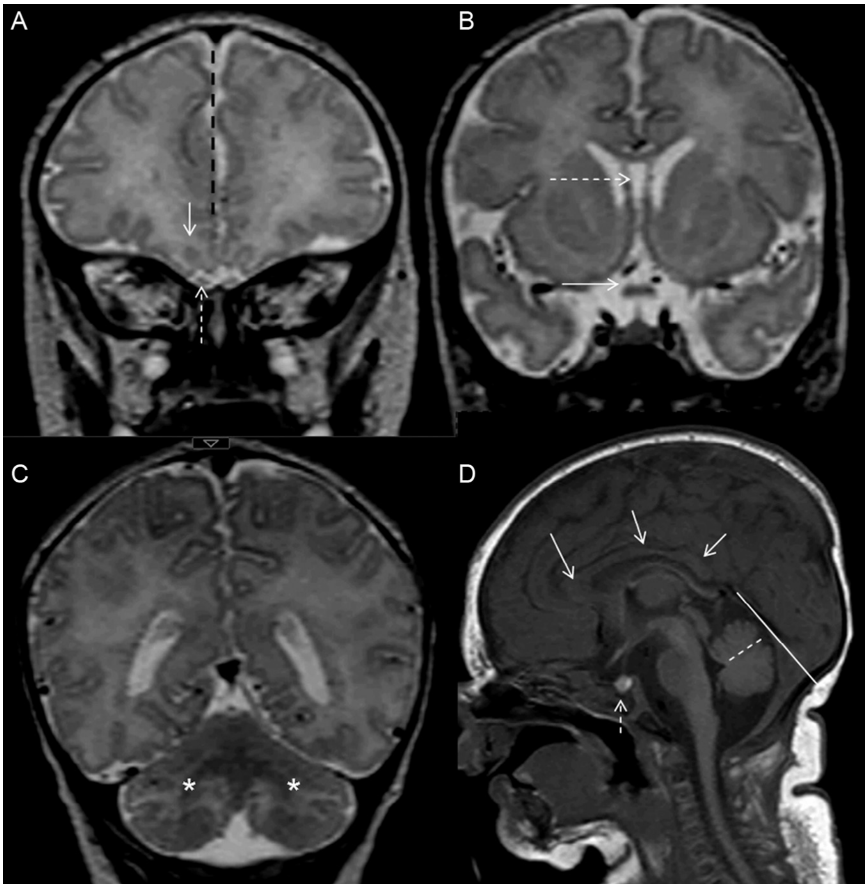


Figure 98.3

Aspect normal des structures de la ligne médiane.
A : Coupe coronale T2 antérieure : bulbes olfactifs (flèche pointillée) et sillons olfactifs (flèche), faux du cerveau (ligne pointillée)
B : Coupe coronale passant par les cornes frontales : chiasma optique (flèche), kyste du septum pellicidum (flèche pointillée) séparant les deux cornes frontales des ventricules latéraux
C : Coupe coronale T2 postérieure : hémisphères cérébelleux (étoile)
D : Coupe sagittale T1 : antéhypophyse en hypersignal physiologique (flèche pointillée), corps calleux (flèche), vermis (ligne pointillée séparant le lobe antérieur du lobe postérieur), tente du cervelet (ligne).

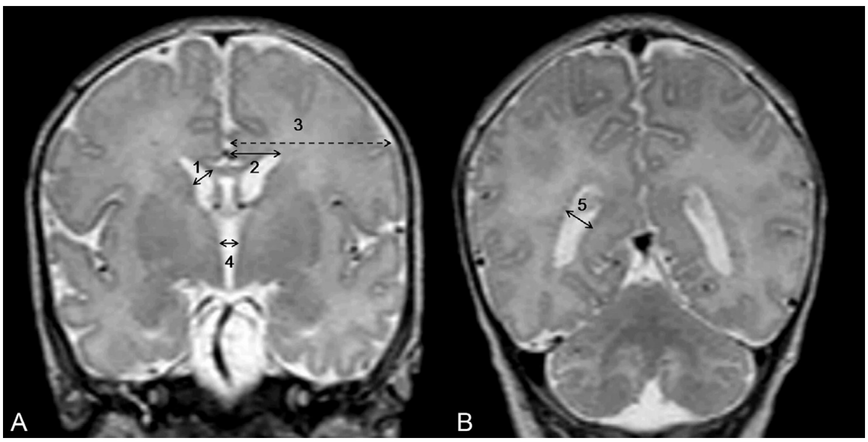


Figure 98.4

Mesure des ventricules.
A : Coupe coronale T2 antérieure passant par le troisième ventricule et les foramen de Monro : mesure de la corne frontale (1), de l'index ventriculaire (2), l'index ventriculo-cérébral (1)/(2), du troisième ventricule (4)
B : Coupe coronale T2 postérieure passant par les carrefours ventriculaires : ils sont mesurés en regard des plexus choroïdes, à mi-hauteur, perpendiculairement aux parois (5).

sur une coupe coronale passant par le troisième ventricule, dépend de l'âge gestationnel avec un 97e percentile à terme à 14 mm. L'index ventriculo-cérébral (largeur du ventricule latéral /diamètre transversal de l'hémisphère cérébral) apparait constant à 27–28 % quel que soit l'âge gestationnel.

Les espaces péricérébraux

Le signal des espaces péricérébraux est de signal liquidien, en isosignal par rapport au système ventriculaire. En cas de doute, une séquence coronale FLAIR permet de détecter une collection extra-cérébrale de signal légèrement différent.

Les espaces sous-arachnoidiens normaux mesurent moins de trois-quatre millimètres et la scissure inter-hémisphérique moins de cinq-six millimètres. Un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens au-delà de ces limites est cependant décrit chez des nourrissons normaux.

Pour en savoir plus

Adamsbaum C, Gelot A, Andre C, Baron J. Atlas d'IRM du cerveau fœtal. Guide d'interprétation des aspects normaux. Imagerie Médicale ATLAS. Paris : Masson ; 2001.

Adamsbaum C, Merzoug V, Andre C, Ferey S, Kalifa G. Imagerie du cervelet de l'enfant. J Neuroradiol 2003 ; 30 : 158–71.

Barkovich AJ, Raybaud C. In: Pediatric Neuroimaging. Fifth Edition Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 21–39Chapter 1 : Techniques and methods in Pediatric Neuroimaging.

Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. Radiology 2012 ; 262 : 224–33.

Garel C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G. Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. Childs Nerv Syst 2003 ; 19 : 422–5.

Garel C, Cont I, Alberti C, Josserand E, Moutard ML. Ducou le Pointe H. Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data. AJNR Am J Neuroradiol 2011 ; 32 : 1436–43.

Garel C. Fetal cerebral biometry: normal parenchymal findings and ventricular size. Eur Radiol 2005 ; 15 : 809–13.

Garel C. Le développement du cerveau fœtal. Atlas IRM et biométrie. Montpellier : Sauramps Médical ; 2000.

Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. Arch Dis Child 1981 ; 56 : 900–4.

Libicher M, Troger J. US measurement of the subarachnoid space in infants : normal values. Radiology 1992 ; 184 : 749–51.

Sondhi V, Gupta G, Gupta PK, Patnaik SK, Tshering K. Establishment of nomograms and reference ranges for intra-cranial ventricular dimensions and ventriculo-hemispheric ratio in newborns by ultrasonography. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 738–44.

Staudt M, Krageloh-Mann I, Grodd W. Normal myelination in childhood brains using MRI--a meta analysis. Rofo 2000 ; 172 : 802–11.

Indications de l'IRM cérébrale chez le nouveau-né prématuré

M. Alison, A. Tanase, G. Sebag

L'échographie transfontanellaire est l'examen de choix pour le suivi des prématurés en raison de son caractère non invasif, de la possibilité de réaliser cet examen au lit du malade, et de sa bonne sensibilité pour dépister les principales lésions du prématuré en particulier hémorragiques.

L'IRM cérébrale n'est réalisée qu'en seconde intention, en fonction des données cliniques et/ou échographiques. Elle est plus performante pour le diagnostic de lésions parenchymateuses mais présente cependant des inconvénients et des difficultés d'interprétation.

Les avantages et les inconvénients

L'IRM est plus sensible que l'échographie pour le diagnostic des lésions parenchymateuses sus et sous-tentorielles, la fosse postérieure restant en effet d'analyse difficile en échographie, même avec l'utilisation des fenêtres transmastoidienne, sous-occipitale ou de la fontanelle postérieure. Elle est également plus spécifique pour la caractérisation des lésions, permettant de différencier des lésions hémorragiques de lésions ischémiques, un œdème cytotoxique d'un œdème vasogénique ou d'une myélinisation anormale.

Ses principaux inconvénients sont la nécessité de déplacer l'enfant : le transport, l'installation et la durée de l'examen rendent sa réalisation difficile chez un prématuré instable. Des couveuses amagnétiques permettent de réaliser cet examen dans de meilleures conditions mais sont malheureusement encore peu disponibles en raison de leur coût très élevé.

L'interprétation des images est également plus difficile sur un cerveau immature peu myélinisé.

Les principales indications

Le complément au diagnostic échographique de lésions hémorragiques

- Les hémorragies sous-épendymaires simples (stade 1) ou intraventriculaires sans dilatation (stade 2) ne nécessitent pas d'imagerie complémentaire, mais un simple suivi échographique.

• En cas d'hémorragie intraventriculaire avec dilatation ventriculaire (stade 3), l'échographie est suffisante pour le suivi de la dilatation ventriculaire. L'intérêt de l'IRM est éventuellement de **rechercher des lésions intra-parenchymateuses associées** qui pourraient aggraver le pronostic neurologique (figures 98.5 et 98.6). Il faut cependant noter la grande difficulté du diagnostic des lésions diffuses de la substance blanche qui se révèlent par un hypersignal T2 alors que le prématuré présente une substance blanche très riche en eau, donc en hypersignal T2 physiologique, d'autant plus intense que le prématuré est jeune. De plus, en cas d'hydrocéphalie importante, il peut être difficile d'analyser la substance blanche périventriculaire qui est refoulée et comprimée ainsi que de déterminer le caractère réversible ou non des lésions. En revanche, la perte de volume cérébral ou cérebelleux secondaire à l'hydrocéphalie et mesurée sur une IRM à terme est corrélée à la sévérité des séquelles.

• En cas d'infarctus veineux hémorragique de Volpe (stade 4), l'évaluation de l'extension de la lésion intraparenchymateuse se fait en échographie en mesurant la lésion dans les plans coronal et sagittal (figure 98.7). **L'IRM permet de confirmer l'extension de la lésion, qui détermine le pronostic** (figure 98.8). L'IRM permet également de **rechercher des lésions parenchymateuses controlatérales** non visualisées en échographie (figure 98.8). L'anomalie associée du bras postérieur de la capsule interne (sur l'IRM à terme) est également associée à un mauvais pronostic moteur.

• **Pour la fosse postérieure**, les lésions hémorragiques les plus larges peuvent être diagnostiquées en échographie, en particulier par la fenêtre trans-mastoïdienne. L'IRM est en revanche plus sensible pour le diagnostic des petites lésions et permet d'évaluer plus précisément l'extension des lésions visualisées en échographie (figure 98.9)

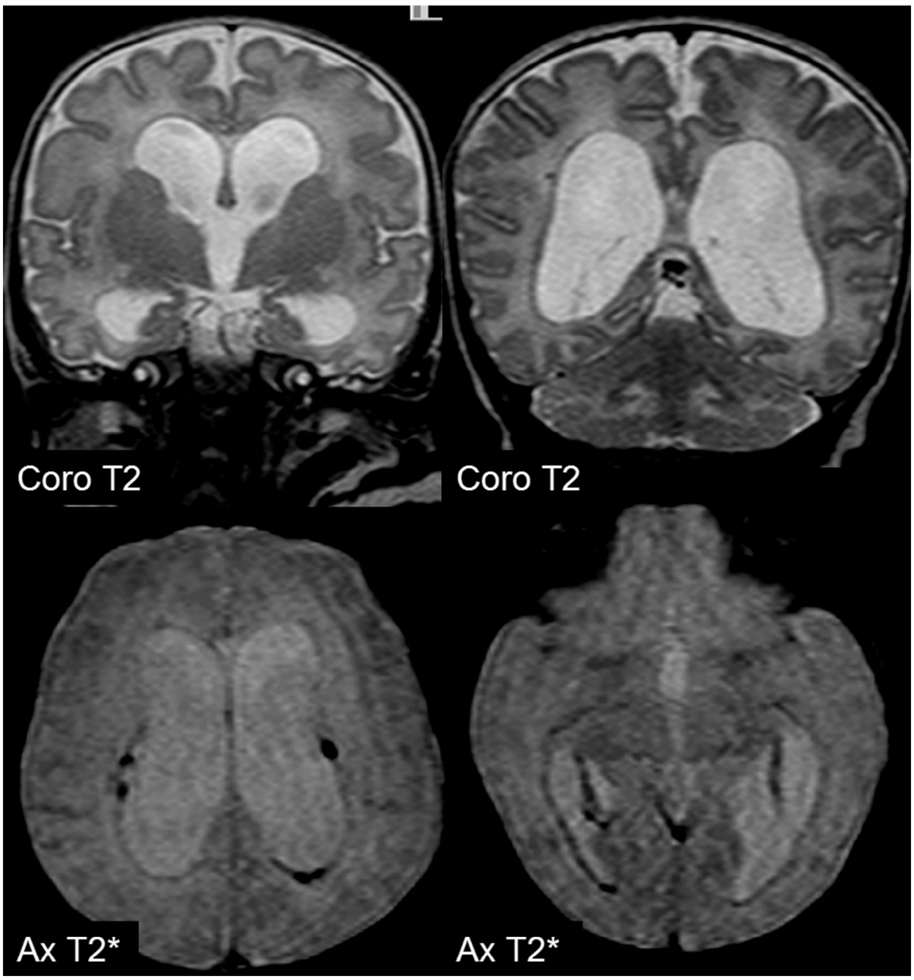


Figure 98.5

Hémorragie intra ventriculaire (grade 3) chez un ancien grand prématuré né à 27 SA.
L'IRM à terme montre des stigmates d'hémorragie intraventriculaire (flèches : pigments d'hémosidérine sous épendymaires en hyposignal T2*) et une dilatation triventriculaire.

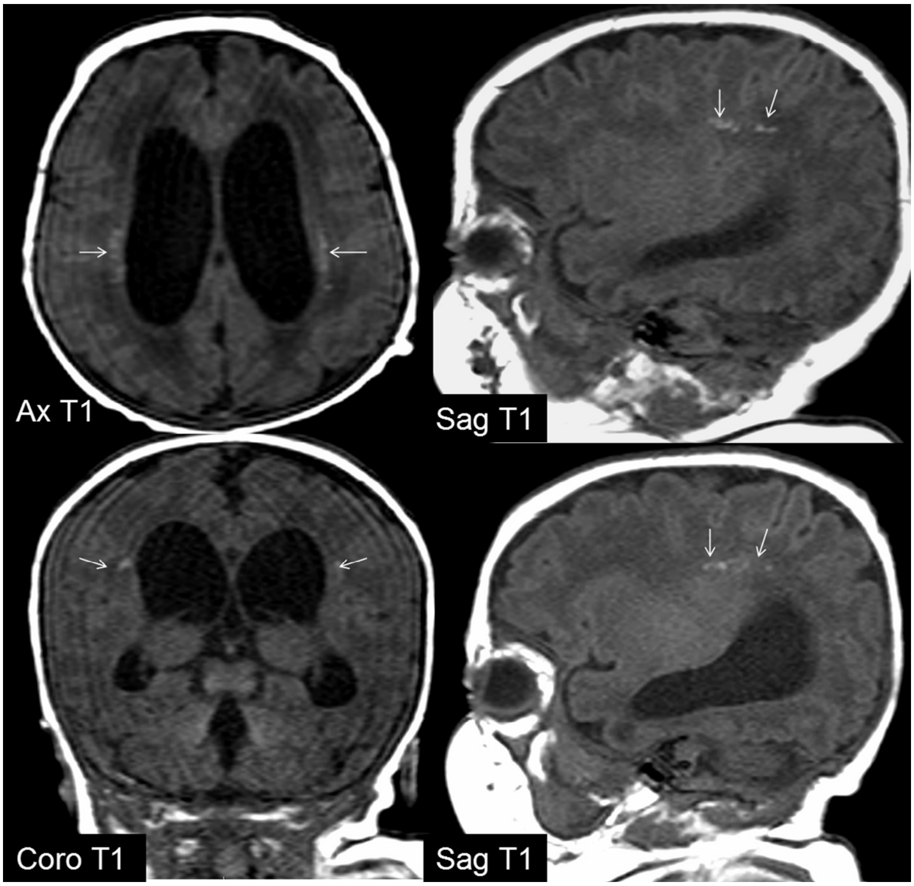


Figure 98.6

Leucomalacie périventriculaire non kystique.
Ancien grand prématuré né à 27 SA (même patient que figure 99.1) : l'IRM à terme montre plusieurs lésions punctiformes en hypersignal T1, radiaires, de la substance blanche périventriculaire.

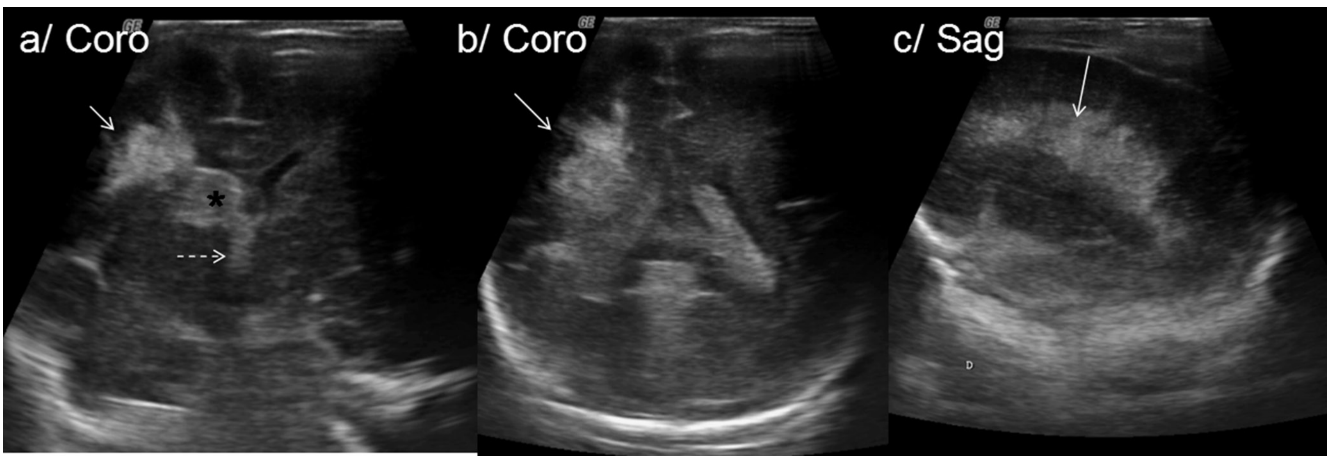


Figure 98.7

Infarctus veineux hémorragique.
Prématuré né à 30 SA. ETF avec coupes coronales passant par les cornes frontales et le troisième ventricule (a), passant par les carrefours (b) et coupe parasagittale droite : large hémorragie sous épendymaire droite (*), hémorragie intraventriculaire comblant le troisième ventricule (flèche pointillée) et large infarctus veineux hémorragique fronto-pariétal droit (flèches blanches).

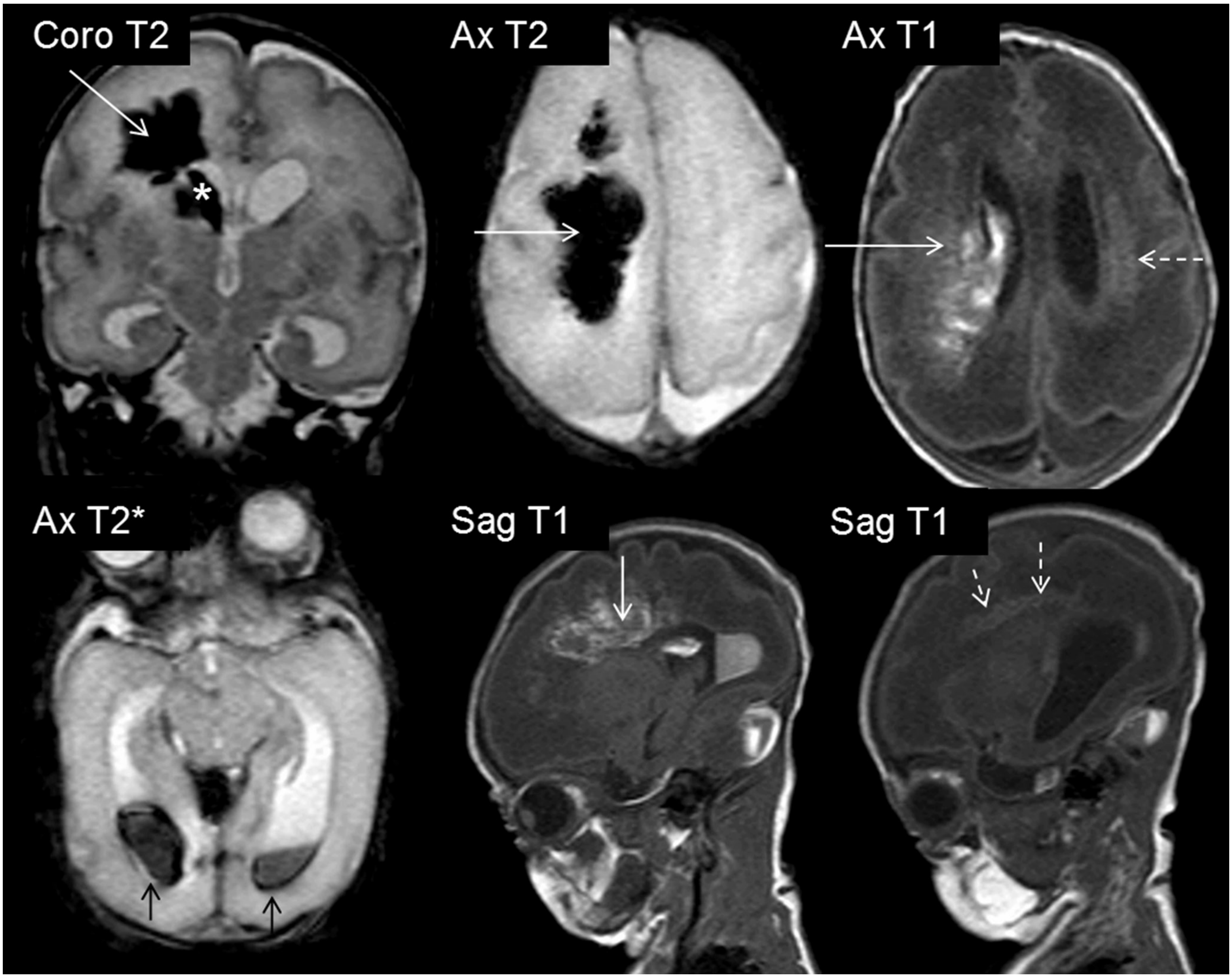


Figure 98.8

Infarctus veineux hémorragique.

Prématuré né à 30 SA (même patient qu'à la figure 98.3). L'IRM confirme l'hémorragie sous épendymaire droite (*), l'hémorragie intraventriculaire bilatérale avec des niveaux liquides dans les cornes occipitales (flèches noires) et le large infarctus veineux hémorragique fronto-pariétal droit (flèches blanches). Elle met également en évidence des lésions punctiformes en chapelet, en hypersignal T1, dans la substance blanche périventriculaire controlatérale (flèche pointillée).

La suspicion de leucomalacie périventriculaire (LPV)

L'IRM sera indiquée en cas de suspicion échographique de lésion de la substance blanche ou en cas de contexte clinique à risque (infection, inflammation).

L'échographie est sensible pour le diagnostic de leucomalacie périventriculaire kystique, à condition d'utiliser des sondes de haute fréquence et d'avoir un suivi échographique séquentiel et prolongé, les cavités apparaissant à distance de l'épisode ischémique (> 15 jours) et ayant le plus souvent disparu au terme. L'IRM permet cependant d'évaluer l'extension de ces lésions (figure 98.10).

Le **diagnostic de leucomalacie périventriculaire non kystique** reste cependant difficile et subjectif en échographie. Il sera suspecté devant une hyper-échogénicité périventriculaire marquée (égale ou supérieure aux plexus choroïdes) et/ou hétérogène et/ou prolongée.

L'IRM reste la technique la plus sensible pour diagnostiquer de petites lésions punctiformes en hypersignal T1 (figures 98.6 et 98.10) et des lésions plus diffuses mais non kystiques de la substance blanche, qui sont désormais la forme la plus fréquente de LPV.

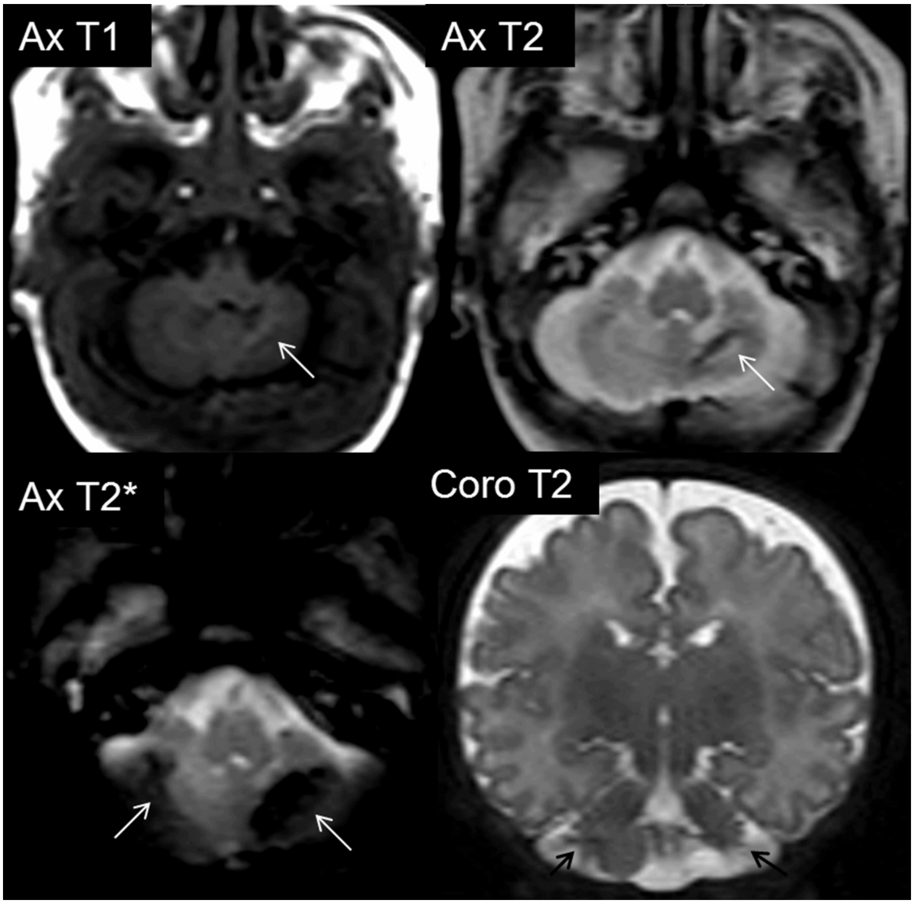


Figure 98.9

Lésions cérébelleuses hémorragiques.
IRM à terme chez un ancien grand prématuré montrant des lésions hémorragiques des hémisphères cérébelleux (flèches blanches), prédominant à gauche, avec perte de substance sur la coupe coronale T2 (flèches noires).

L'asphyxie fœtale périnatale

Comme chez l'enfant à terme, l'IRM cérébrale est l'examen de choix dans un contexte d'asphyxie foetale périnatale. L'hématome rétro-placentaire apparaît comme une étiologie fréquente d'encéphalopathie anoxo-ischémique dans cette population.

Les lésions sont en général plus graves chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme, avec atteinte sévère plus fréquente des noyaux gris centraux (38 %) et du tronc cérébral (40 %), corrélées à un mauvais pronostic.

L'atteinte sévère de la substance blanche est beaucoup plus rare et probablement secondaire aux lésions des noyaux gris centraux. **La fréquence de l'atteinte corticale augmente avec l'âge gestationnel** : elle est plus fréquente chez le nouveau-né proche du terme. Dans ce contexte d'asphyxie périnatale, l'IRM précoce permet de déterminer le pronostic neurologique en particulier pour les formes graves. En cas d'atteinte légère à modérée sur l'IRM précoce, la réalisation d'une IRM à terme permet d'affiner le pronostic neurologique.

L'IRM systématique à terme

La réalisation d'une IRM cérébrale à terme chez les grands prématurés permet de déterminer le pronostic neurologique avec une plus grande sensibilité que l'échographie.

Les lésions diffuses de la substance blanche sont associées à un mauvais pronostic. Les lésions punctiformes de la substance blanche sembleraient également associées à un mauvais pronostic neurologique dans les études récentes. La signification des hypersignaux diffus de la substance blanche DEHSI (*Diffuse Excessive High Signal Intensity*) est controversée en particulier en raison du caractère subjectif de leur définition. Les dernières études semblent cependant

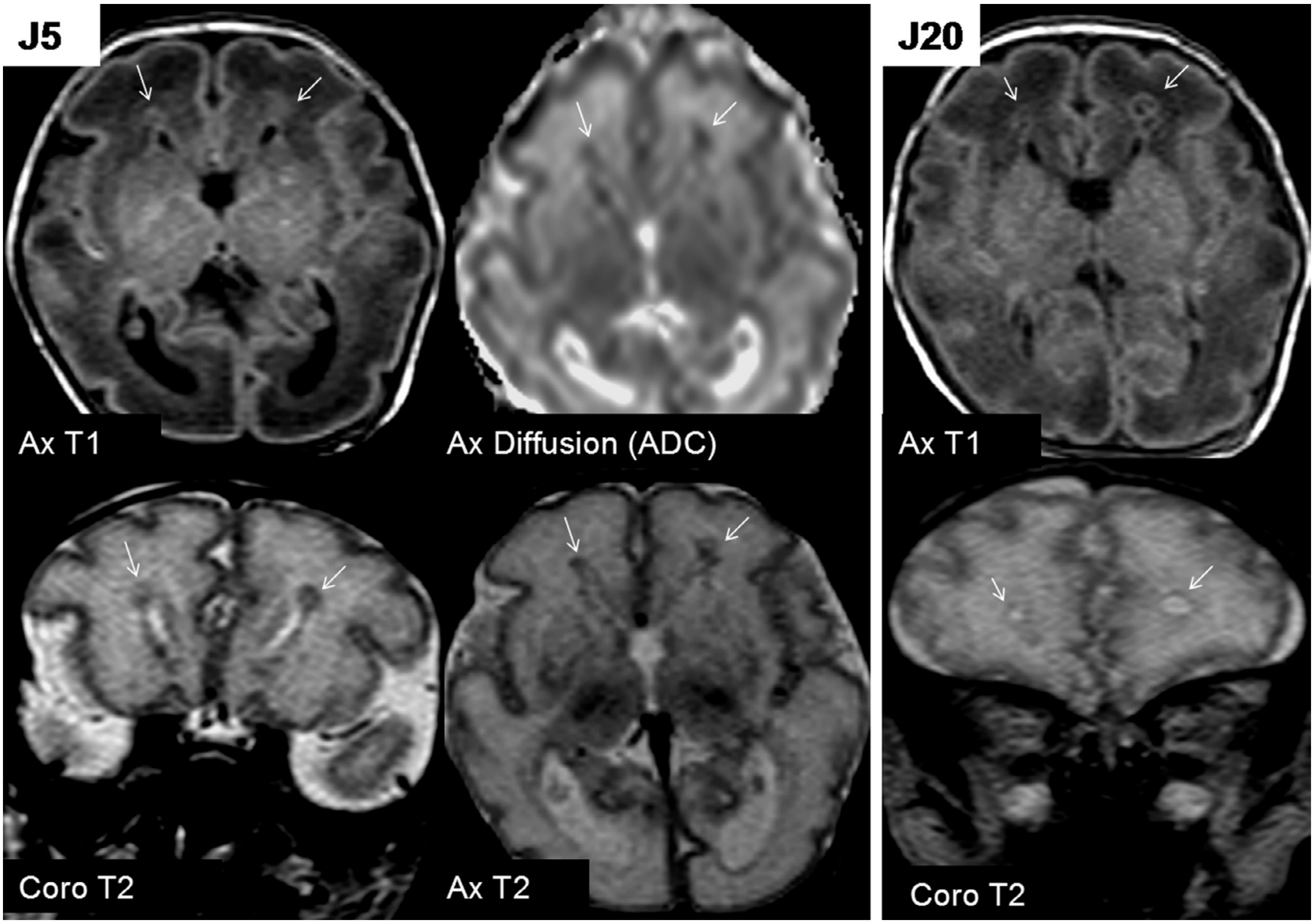


Figure 98.10

Leucomalacie périventriculaire kystique.
Prématuré né 28 SA, épisode septique néonatal.
IRM à J5 : montrant plusieurs lésions focales (flèches) de la substance blanche périventriculaire en hypersignal, hyposignal T2 et restriction de diffusion (ischémie aigüe).
IRM à J20 : évolution des lésions vers la cavitation (flèches) : lésions de signal liquidien (hyposignal T1, hypersignal T2 franc).

montrer l'absence de corrélation avec le pronostic neurologique. L'IRM permet également de mieux visualiser la fosse postérieure et les lésions hémorragiques cérebelleuses qui sont aussi associées à un plus mauvais pronostic neurologique (Odds ratio de 5), bien qu'elles soient souvent associées à des lésions sus-tentorielles.

Par exemple, en cas de RCIU associé à la prématurité, l'IRM à terme a ainsi permis de montrer un retard de myélinisation, une diminution du volume cérébral et de la substance grise corticale, ainsi que des hippocampes par rapport aux prématurés de même âge gestationnel.

Cette IRM systématique à terme est souvent réalisée dans le cadre de protocoles de recherche. De nouvelles séquences d'imagerie fonctionnelle quantitatives telles que les séquences de diffusion, en tenseur de diffusion, de spectroscopie ou l'étude de la perfusion cérébrale par marquage de spin artériel (*Arterial Spin Labelling*) ainsi que de nouvelles techniques de post-traitement telles que les statistiques spatiales à base de fibres (TBSS), l'analyse volumétrique par segmentation et l'analyse du plissement cortical pourraient permettre à l'avenir d'affiner le pronostic neurologique des grands prématurés. Ces nouvelles techniques permettent également de mieux comprendre le substratum anatomique des troubles neuro-développementaux rencontrés chez certains prématurés.

Pour en savoir plus

Counsell SJ, Ball G, Edwards AD. New imaging approaches to evaluate newborn brain injury and their role in predicting developmental disorders. Curr Opin Neurol 2014 ; 27 : 168–75.

de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Imaging the premature brain : ultrasound or MRI ? Neuroradiology 2013 ; 55(Suppl 2) : 13–22.

Debillon T, N'Guyen S, Muet A, Quere MP, Moussaly F, Roze JC. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003 ; 88 : F275–9.

Dubois J, Benders M, Cachia A, et al. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. Cereb Cortex 2008 ; 18 : 1444–54.

Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Neil JJ, Inder TE. High signal intensity on T2-weighted MR imaging at term-equivalent age in preterm infants does not predict 2-year neurodevelopmental outcomes. AJNR Am J Neuroradiol 2011 ; 32 : 2005–10.

Orman G, Benson JE, Kweldam CF, et al. Neonatal Head Ultrasonography Today : A Powerful Imaging Tool ! J Neuroimaging. 2014.

Pandit AS, Ball G, Edwards AD, Counsell SJ. Diffusion magnetic resonance imaging in preterm brain injury. Neuroradiology 2013 ; 55(Suppl 2) : 65–95.

Plaisier A, Govaert P, Lequin MH, Dudink J. Optimal Timing of Cerebral MRI in Preterm Infants to Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome : A Systematic Review. AJNR Am J Neuroradiol 2014 ; 35 : 841–7.

Smyser CD, Kidokoro H, Inder TE. Magnetic resonance imaging of the brain at term equivalent age in extremely premature neonates : to scan or not to scan? J Paediatr Child Health 2012 ; 48 : 794–800.

Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. Pediatr Res 2004 ; 56 : 132–8.

van Kooij BJ, de Vries LS, Ball G, et al. Neonatal tract-based spatial statistics findings and outcome in preterm infants. AJNR Am J Neuroradiol 2012 ; 33 : 188–94.

Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. N Engl J Med 2006 ; 355 : 685–94.

Xu D, Bonifacio SL, Charlton NN, et al. MR spectroscopy of normative premature newborns. J Magn Reson Imaging 2011 ; 33 : 306–11.

Chapitre 99

Électroencéphalogramme chez le prématuré et le nouveau-né à terme

C. Delanoë

PLAN DU CHAPITRE

L'électroencéphalogramme (EEG) permet l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale. Dès les années 1950, les travaux de l'école française, initiés par C. Dreyfus-Brisac et N. Monod, ont révélé l'intérêt de l'EEG au cours de la période périnatale : suivi de la maturation cérébrale, différenciation des états de vigilance, individualisation des grapho-éléments physiologiques en fonction du terme.

L'EEG s'effectue au lit du patient, sa réalisation qui est facile, reproductible, non invasive, en fait un examen privilégié chez le grand prématuré jusqu'au nouveau-né à terme. Son interprétation immédiate renforce l'intérêt de ces indications.

Les principes de l'EEG

L'activité EEG est générée essentiellement par la sommation de courants post-synaptiques, qui peuvent être modélisés en dipôles. Ces courants sont engendrés par les dendrites des neurones pyramidaux situés dans la couche externe du cortex cérébral dont la disposition en colonne et perpendiculaire à la surface du cortex est idéale à leur recueil à la surface du scalp (figure 99.1).

L'activité enregistrée résulte de la différence de potentiels recueillie entre des électrodes posées à la surface du scalp. Lorsque la différence de potentiel est calculée **entre une électrode active et une électrode la plus neutre possible, le montage est dit référentiel**. Lorsque la différence de potentiel est calculée **entre deux électrodes actives successives, il est dit bipolaire**. Ce dernier est le plus fréquemment utilisé au cours de la lecture de l'EEG. En fonction de couples d'électrodes qui constituent la dérivation et de l'organisation de ces dérivations sur le tracé, deux types de montages sont habituels :

- le **montage bipolaire longitudinal** dont les dérivations explorent d'avant en arrière successivement de droite à gauche ;
- le **montage bipolaire transversal** qui explore de droite à gauche et successivement d'avant en arrière.

Cette différence de potentiel fluctue de façon continue au cours du temps et son enregistrement confère à l'EEG

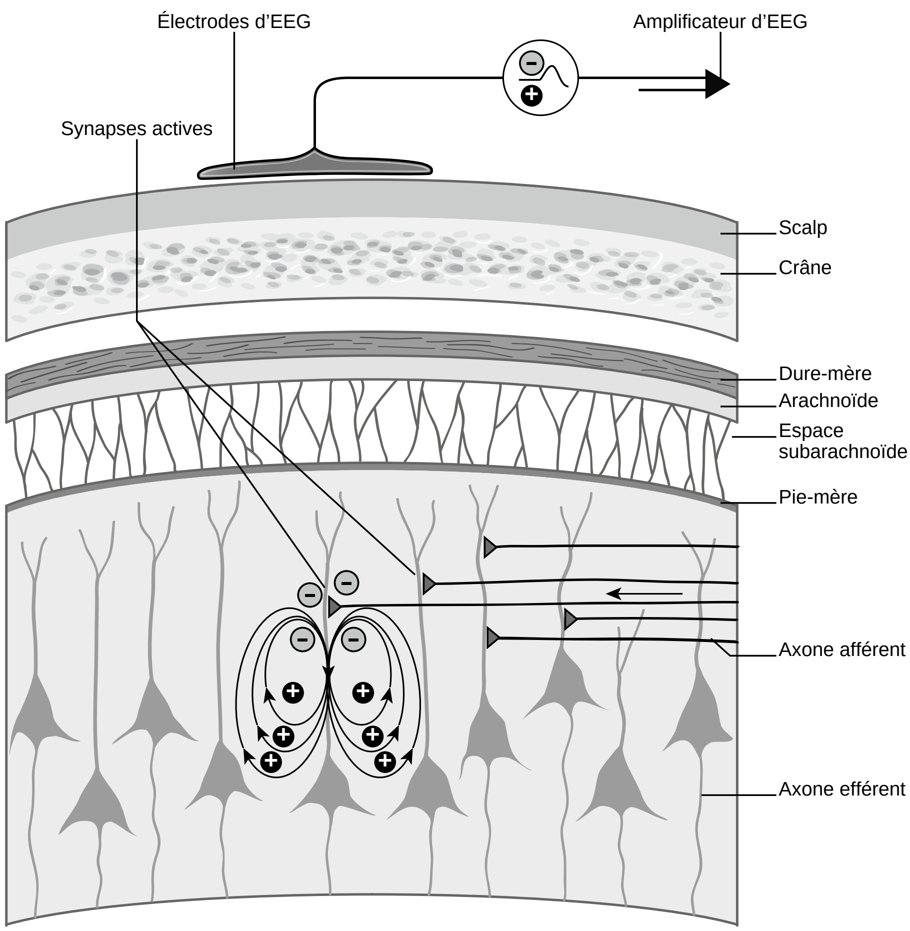


Figure 99.1
Principe anatomo-physiologique du recueil électrique en EEG.

une dimension très dynamique doublée d'une excellente résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde), contrairement à la résolution spatiale qui est médiocre.

L'électrogénèse se décline en termes de **bandes de fréquence** : Delta inférieure à 3,5c/s, Thêta entre 4 et 7 c/s, Alpha entre 8 et 13c/s et Bêta supérieure à 13 c/s.

L'interprétation de l'EEG consiste à étudier les rythmes ou bandes de fréquence et leur spatialisation qui compose l'activité de fond, à identifier les figures physiologiques et maturatives et à rechercher d'éventuelles anomalies surajoutées.

La technique de l'EEG

L'enregistrement se déroule au lit du patient (incubateurs pour les prématurés, berceaux pour les nouveau-nés) dans une atmosphère calme et doit modifier au minimum l'environnement habituel de l'enfant.

Plusieurs types d'électrodes sont disponibles mais les plus utilisées en néonatologie sont des électrodes cupules, ou des électrodes intégrées dans un bonnet.

Le nombre d'électrodes est variable, de 10 à 21, mais chez le nouveau-né, et a fortiori le prématuré, la taille du crâne est un élément limitant. En pratique courante, entre huit et 12 électrodes sont placées sur le scalp. Leur emplacement est déterminé par une nomenclature internationale, « le système 10–20 » (figure 99.2).

Par convention, chaque électrode est identifiée par une lettre majuscule et un chiffre. La lettre se réfère au lobe en regard duquel l'électrode est placée (F : Frontal, C : Central ou Rolandique, T : Temporal, O : Occipital). Le chiffre désigne le côté : pair, droit ; impair, gauche.

Le contact entre ces électrodes et le cuir chevelu est assuré par une pâte conductrice, après décapage du cuir chevelu. La mesure des impédances ou résistance des électrodes doit être compris entre cinq et 10 kOhms. La vitesse de déroulement du tracé est, en France, de 15mm/s.

Le signal EEG est acquis avec une constante de temps (filtre passe-haut) de 0,3 s, un filtre hautes fréquences (filtre passe-bas) de 120 Hz, et une amplitude de 10 μV par millimètre. Ces paramètres peuvent être modifiés en cours d'acquisition ou lors de la relecture.

Outre les dérivations EEG, l'examen doit être complété par l'enregistrement de voies polygraphiques : systématiquement le rythme cardiaque (ECG) et la respiration (PNG) et, si nécessaire, l'enregistrement de la saturation en oxygène (SaO_2), de l'activité musculaire par un électromyogramme (EMG), le plus souvent les deltoïdes, et des mouvements oculaires par un électro-culogramme (EOG).

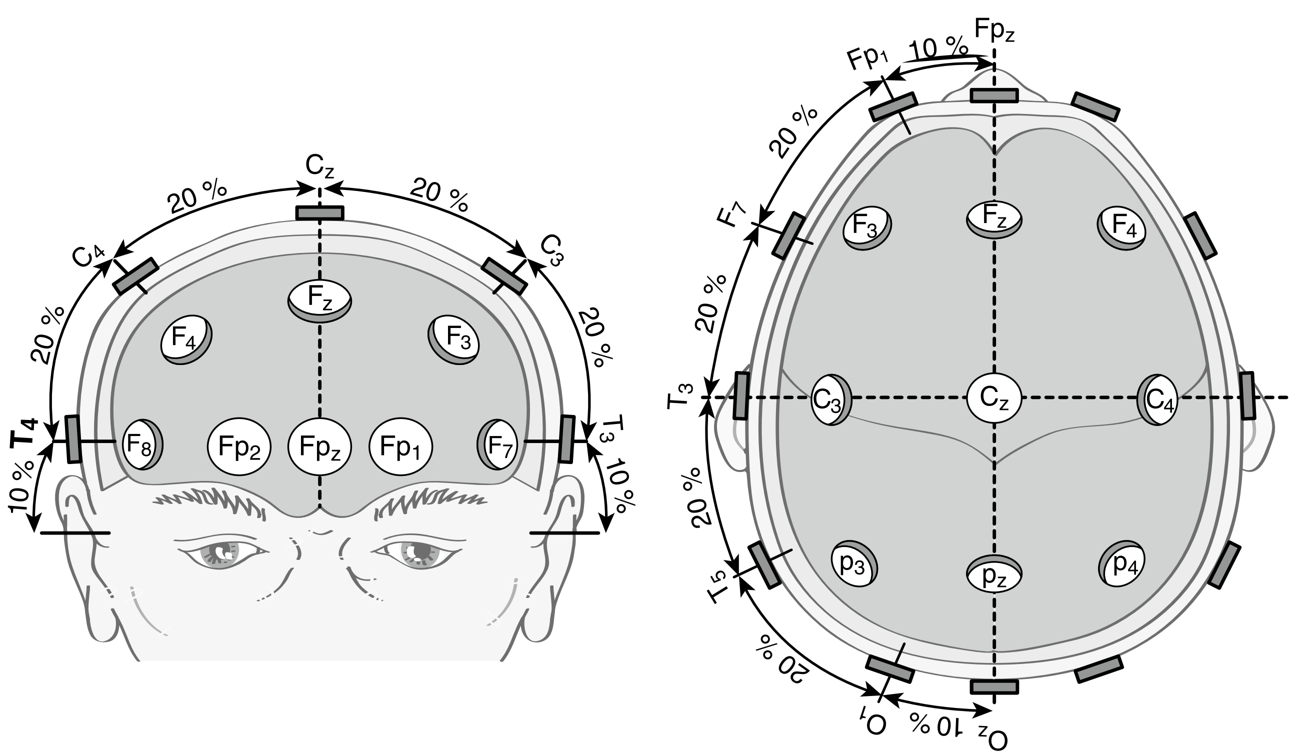


Figure 99.2

Montage des électrodes EEG selon le système 10–20.

Depuis quelques années, l'EEG est synchronisé avec un enregistrement vidéo. Cet apport a considérablement enrichi notre connaissance sémiologique des manifestations paroxystiques épileptiques ou non, tout particulièrement chez le nouveau-né. La vidéo couplée à l'EEG est le lien essentiel entre la symptomatologie décrite par le clinicien ou l'entourage et les éventuelles modifications de l'électrogenèse.

La durée de l'EEG est fonction du motif de l'examen. Dans le cadre d'un bilan, **le recueil d'un cycle de sommeil avec du sommeil agité et du sommeil calme est indispensable à une interprétation complète et fiable et nécessite en moyenne 60–90 minutes d'enregistrement.**

En cours d'acquisition, le(a) technicien(ne) doit identifier les **éventuels artéfacts** et tenter de les éliminer. En effet, chez le prématuré et le nouveau-né à terme, certains artefacts peuvent mimer des décharges critiques. On distingue les artefacts propres à l'enfant de ceux liés à l'environnement. Les premiers, les plus fréquents, sont des artefacts de succion, d'ECG et de respiration (exemples : hoquet, succion) (figure 99.3). L'enregistrement simultané des voies polygraphiques synchronisées avec le tracé EEG et la vidéo permet d'affirmer rapidement la nature artéfactuelle de certains grapho-éléments.

L'origine des artefacts liés à l'environnement (perfusion, passage…) est souvent plus difficile à objectiver.

La maturation cérébrale

Chaque état de vigilance est défini par un comportement clinique des critères ECG, PNG, EOG, EMG et surtout par un pattern EEG corrélé au terme corrigé de l'enfant (tableau 99.1).

Ainsi L'EEG permet d'analyser le développement des différents états de vigilance (sommeil agité, sommeil calme, veille), et l'évolution de l'organisation en rythme veille-sommeil au fur et à mesure de la maturation cérébrale.

Les cycles de sommeil chez le nouveau-né

Il est classiquement admis que le sommeil agité du nouveau-né s'apparente au sommeil paradoxal (REM) de l'adulte, tandis que le sommeil calme est l'équivalent du sommeil lent (NREM).

Ce sommeil lent est la première phase de sommeil chez **l'adulte** qui sera suivie de sommeil paradoxal. La proportion de sommeil lent représente 80 % du temps total de sommeil et le sommeil paradoxal environ 20 %.

Le cycle de sommeil chez un **nouveau-né à terme** débute par du sommeil agité, dont la durée varie entre 10 et 45 minutes, suivi d'une période de sommeil calme de 20 minutes environ. La durée totale d'un cycle est de



Figure 99.3

Artefacts de hoquet.

60–70 minutes. À la naissance, la majeure partie du temps de sommeil total est constituée de 50–60 % de sommeil agité, de 30–40 % de sommeil calme et de 10–20 % de sommeil indéterminé.

D'emblée, la composition et l'organisation du sommeil néonatal apparaissent très différentes de celles de l'adulte. Pendant les trois premiers mois de vie, la proportion de sommeil agité va diminuer jusqu'à atteindre 35 %. À l'âge de trois mois, l'architecture du sommeil se modifie avec une phase initiale de sommeil calme qui devient le sommeil lent, suivie de ce qui était du sommeil agité et qui désormais correspond à du sommeil paradoxal.

L'analyse de l'EEG

Plusieurs paramètres sont analysés sur un tracé EEG : **le(s) types d'activité, continue ou discontinue, la labilité, l'organisation spatiale, l'amplitude, la synchronie et les figures maturatives** dont l'apparition puis la disparition témoignent de chaque étape de la maturation cérébrale.

Le synopsis élaboré par F.Wallois (figure 99.4) illustre parfaitement la dynamique temporelle actuellement connue pour chacun de ces paramètres au cours du développement cérébral, à laquelle il faut ajouter un décalage chronologique

Tableau 99.1 Caractéristiques des états de vigilance du nouveau-né à terme.

Enregistrement	Veille	Sommeil agité	Sommeil calme
Vidéo Comportement	Agité/calme Yeux ouverts	Agité Mimiques faciales	Calme-succion Faciès peu expressif
Activité EEG	Continue	Continue	Alternant
Rythme ECG	Irrégulier	Irrégulier	Régulier
Fréquence PNG	Irrégulier	Irrégulier	Régulier
Tonus EMG	Important	Absent ou Faible	Présent
MOC EOG	Rapides	Rapides	Absent

MOC : mouvements oculaires.

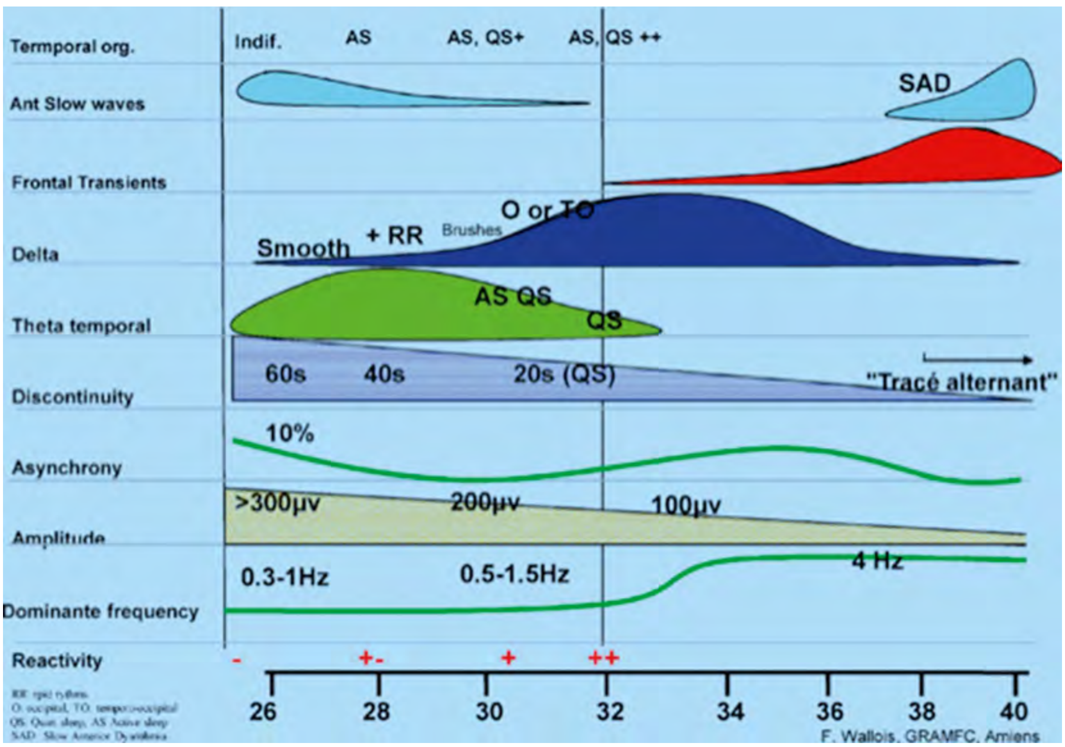


Figure 99.4
Synopsis de maturation des caractéristiques EEG du nouveau-né prématuré.

puisque ces critères de maturation à l'EEG apparaissent d'abord dans le sommeil agité, puis dans le sommeil calme.

Il faut donc envisager une lecture très dynamique de cet examen qui comprend l'identification des différents états de vigilance et leur organisation temporelle, corrélés au terme corrigé du nouveau-né. Mais **l'interprétation doit être pondérée en fonction des thérapeutiques administrées à l'enfant qui peuvent modifier les critères d'analyse du tracé**. Les plus fréquentes sont les traitements sédatifs et l'hypothermie thérapeutique responsables, tous deux, d'un appauvrissement et d'une diminution de l'amplitude du tracé auxquels s'ajoute lors de la sédation, une majoration des périodes discontinues (figure 99.5). La pertinence de l'interprétation d'un tracé EEG dépend aussi des renseignements cliniques et para-cliniques, mais également des thérapeutiques que reçoit ou qui ont été administrées à l'enfant et que l'électroencéphalographiste doit impérativement connaitre.

Le pattern EEG chez le nouveau-né normal en fonction de l'âge gestationnel

- **Avant 26 SA,** les périodes de repos alternent avec les périodes agitées. Le terme « état de vigilance » n'est pas encore utilisé. Le tracé est composé de fréquences très amples et très lentes prédominant dans les dérivations occipitales. Ces grapho-éléments sont sous-tendus par une activité surtout discontinue (figure 99.6) et entrecoupée de périodes continues plus brèves souvent associées à un comportement agité (figure 99.7), évoquant déjà l'ébauche de deux états de vigilance.
- **Entre 26 et 27 SA**, la corrélation entre le type d'activité EEG, l'enregistrement polygraphique et le comportement de l'enfant se précise avec une organisation temporelle et spatiale et deux types de sommeil qui s'ébauchent : calme (figure 99.8) et agité (figure 99.9).
- **À partir de 28 SA**, trois états de vigilance sont individualisés : le sommeil calme, caractérisé par une activité discontinue (figure 99.10), le sommeil agité (figure 99.11) et la veille qui se traduisent par une activité continue. **À ce terme apparaissent des figures maturatives appelées delta-brushes (**figure 99.11), composées d'une onde lente greffée de petits rythmes rapides.
- **À partir de 32 SA**, plusieurs états de vigilance sont différenciés et bien corrélés au comportement clinique et aux enregistrements des voies polygraphiques : de la veille calme et agitée, du sommeil agité (figure 99.12) et du sommeil calme (figure 99.13). L'amplitude du tracé diminue et l'organisation spatiale se structure avec des delta-brushes qui siègent en regard des dérivations occipitales et des encoches frontales qui apparaissent dans les régions antérieures.

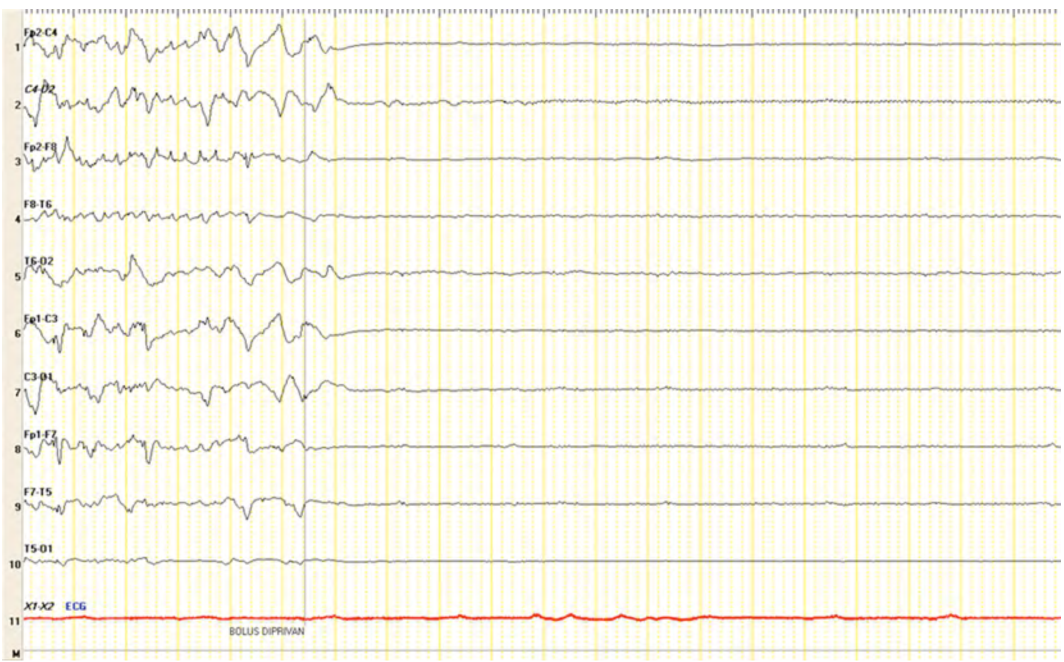


Figure 99.5

Modification de l'EEG après bolus de Propofol.



Figure 99.6

EEG chez un prématuré de 25 SA.
Période discontinue avec comportement calme.

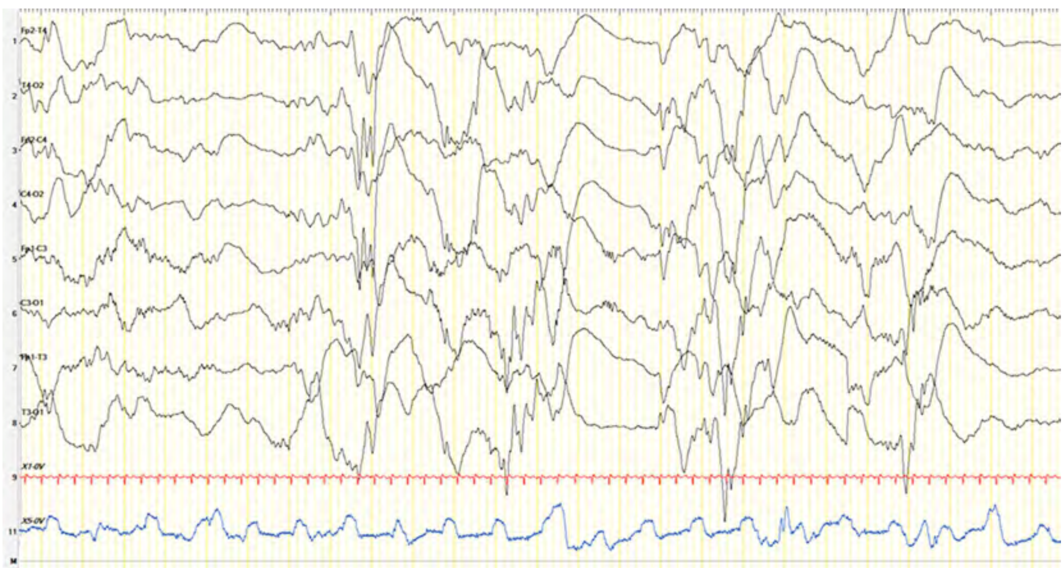


Figure 99.7

EEG chez un prématuré de 25 SA.
Période continue avec comportement agité.

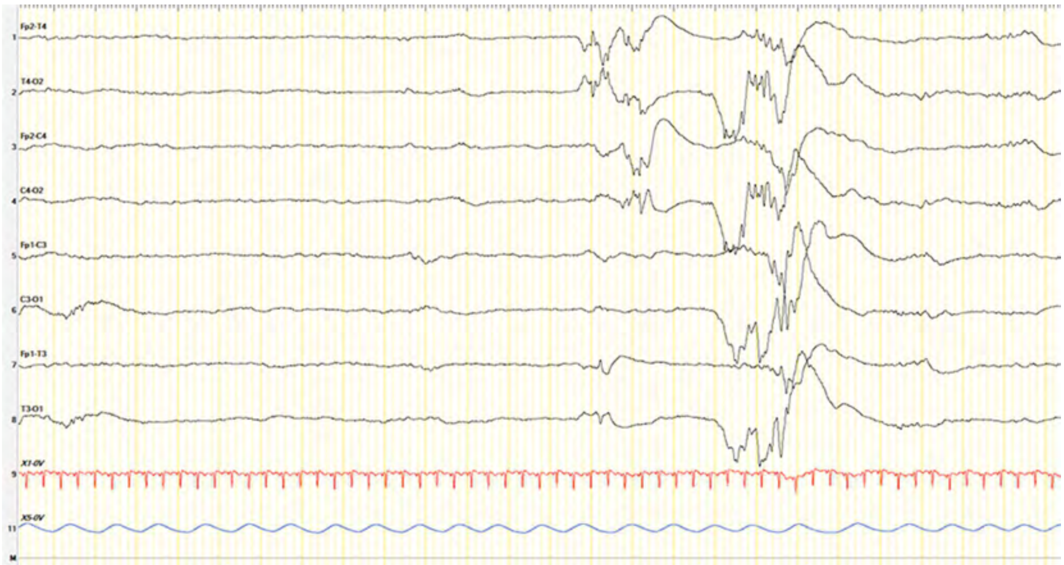


Figure 99.8

EG chez un prématuré de 27 SA
Ébauche de sommeil calme.

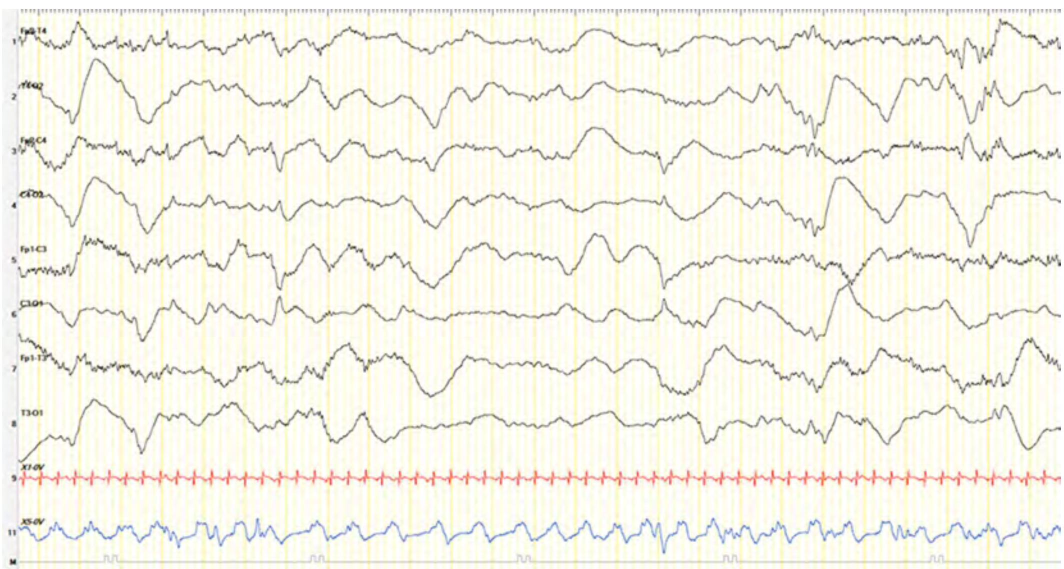


Figure 99.9

EEG chez un prématuré de 27 SA.
Ébauche de sommeil agité.



Figure 99.10

EEG chez un prématuré de 30 SA.
Sommeil calme.

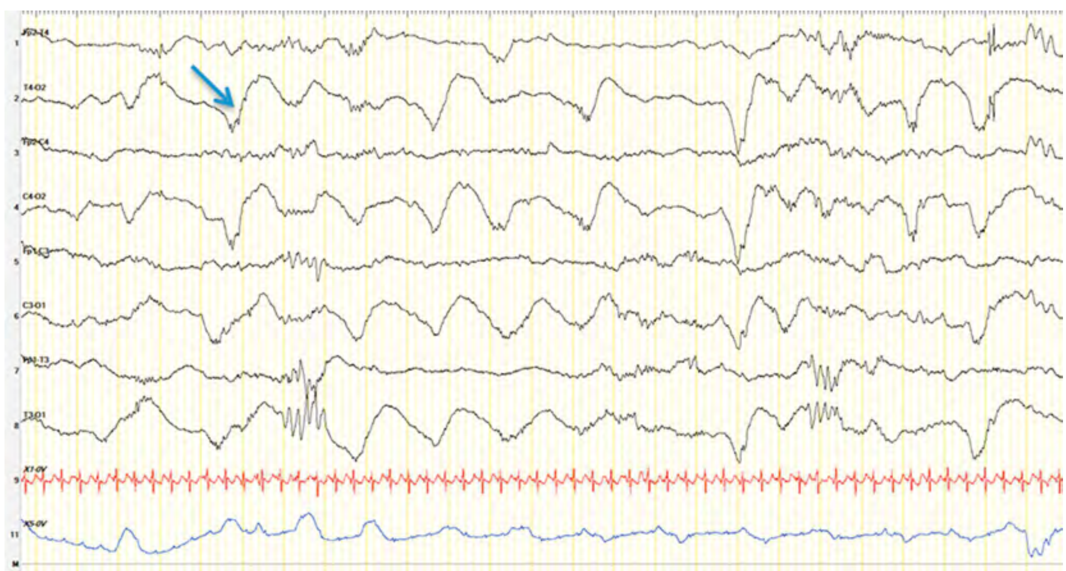


Figure 99.11

EEG chez un prématuré de 30 SA.
Sommeil agité Delta brush indiqué par la flèche.

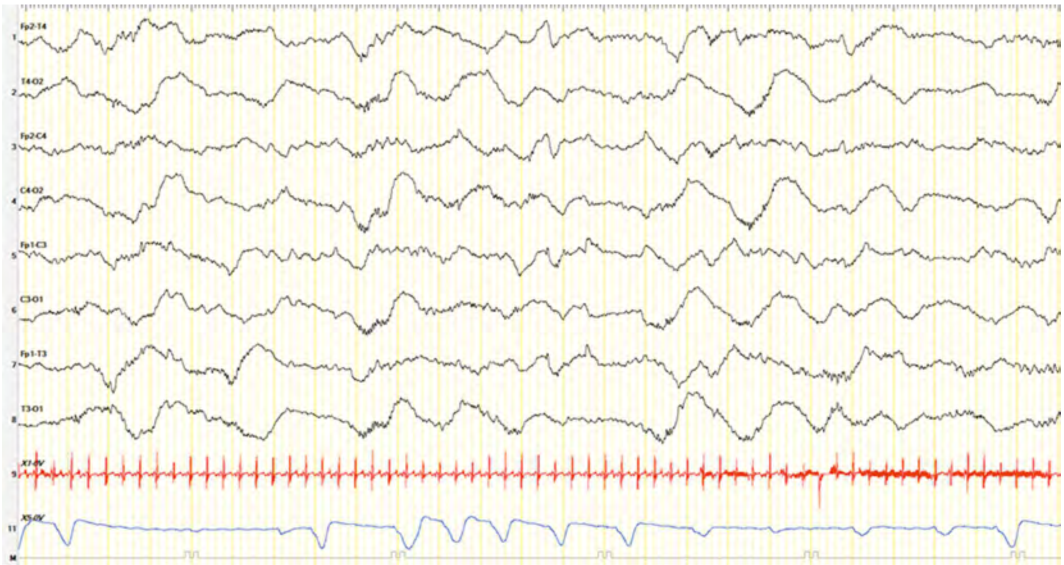


Figure 99.12

EEG chez un prématuré de 33 SA.
Sommeil agité.

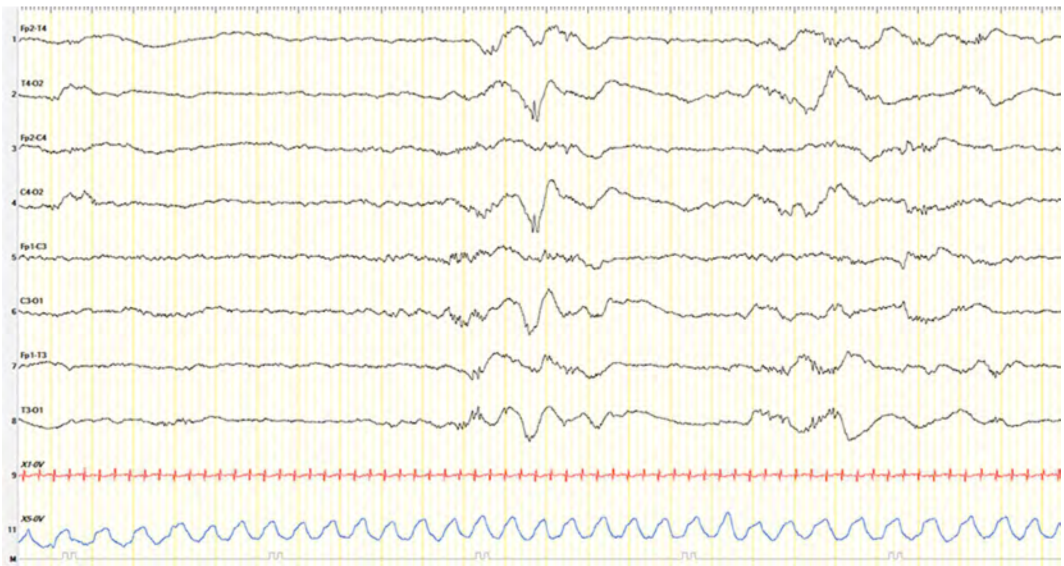


Figure 99.13

EEG chez un prématuré de 33 SA.
Sommeil calme.

- **À 35 SA**, le sommeil agité se différencie en deux types selon qu'il précède ou suit le sommeil calme (figure 99.14) : le sommeil agité pré-calme (figure 99.15) et le sommeil agité post-calme (figure 99.16). Les encoches frontales sont bilatérales le plus souvent synchrones entre les deux hémisphères.
- **À partir de 38 SA** : les patterns des différents états de vigilance sont bien caractérisés : de la veille calme et agitée (figure 99.17), du sommeil agité pré et post-calme et du sommeil calme. L'activité du sommeil calme est désormais dite alternante (figure 99.18) avec parfois des périodes plus continues. Des bouffées de dysrythmie antérieures lentes sont recueillies de même localisation que les encoches frontales (figure 99.19).

Les indications de l'EEG

On distingue trois grandes indications en néonatologie qui seront développées dans des chapitres ultérieurs.



Figure 99.14

EEG chez un prématuré de 35 SA.
Sommeil calme.

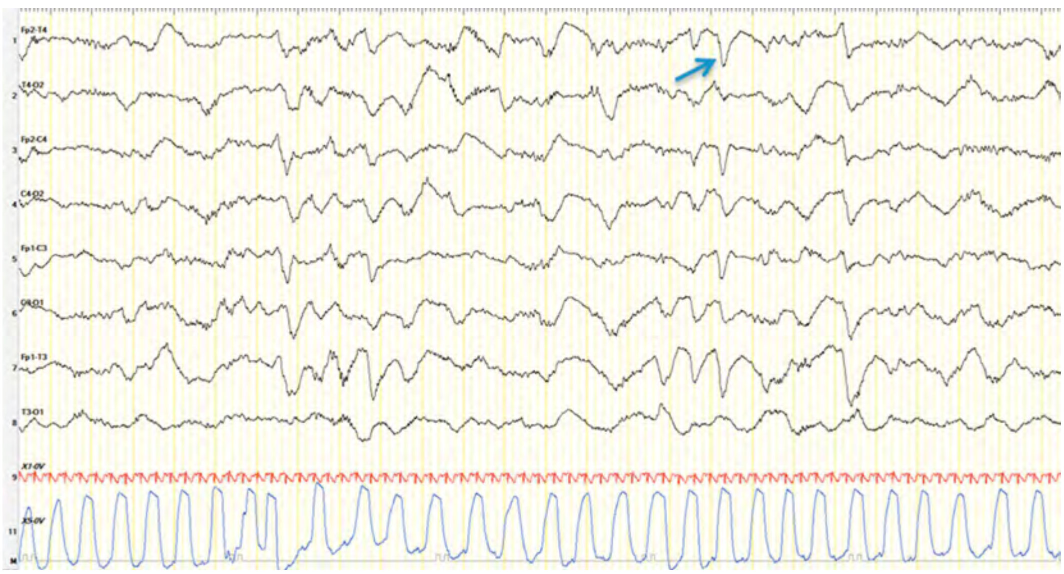


Figure 99.15

EEG chez un prématuré de 35 SA.
Sommeil agité pré-calme. La flèche indique les encoches frontales.

- **Chez le prématuré**, les EEG et leur évolution permettent d'apprécier la maturation cérébrale et de suspecter d'éventuelles lésions cérébrales (leucomalacie périventriculaire…).

La Société Française de Neurophysiologie Clinique a établi des recommandations pour les indications en période néonatale de l'EEG sous la forme d'un calendrier idéal résumé dans le tableau 99.2.

- **Chez le nouveau-né à terme avec une encéphalopathie anoxo-ischémique**, les EEG répétés évaluent le degré de sévérité de l'atteinte cérébrale et ont une valeur pronostique qui est bien corrélée à l'imagerie cérébrale. Le protocole d'hypothermie thérapeutique, dans ce contexte, a redynamisé, depuis quelques années, l'EEG néonatal. Cet examen doit être réalisé, si possible, avant la mise sous hypothermie puis quotidiennement ou en continu pour certains, jusqu'à la phase de réchauffement complet.
- **Quel que soit le terme de l'enfant, l'EEG est indiqué devant toute manifestation anormale inexpliquée** (désaturation, mouvements anormaux…) pour objectiver d'éventuelles décharges critiques.

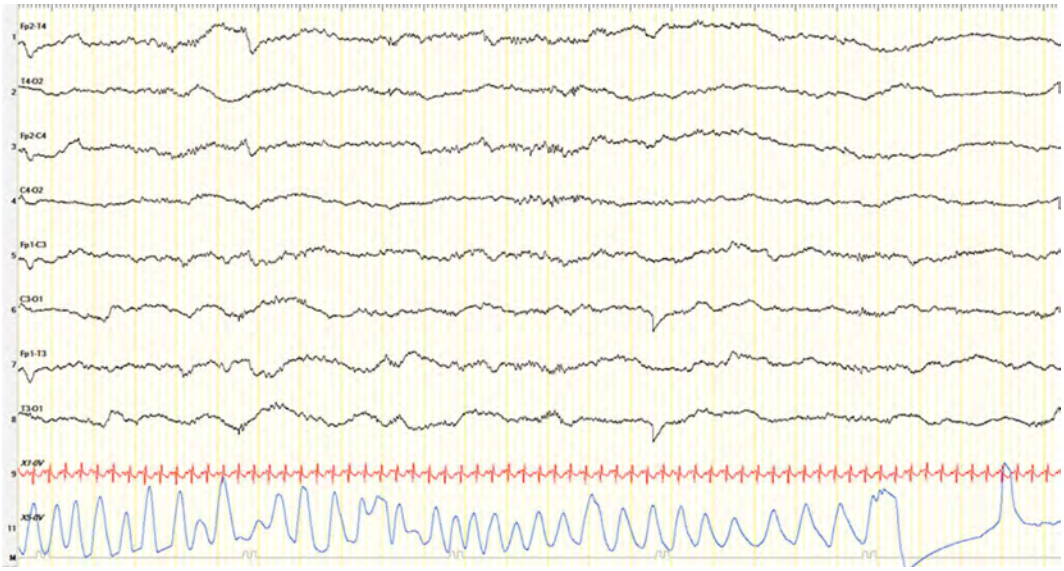


Figure 99.16

EEG chez un prématuré de 35 SA.
Sommeil agité post-calme.

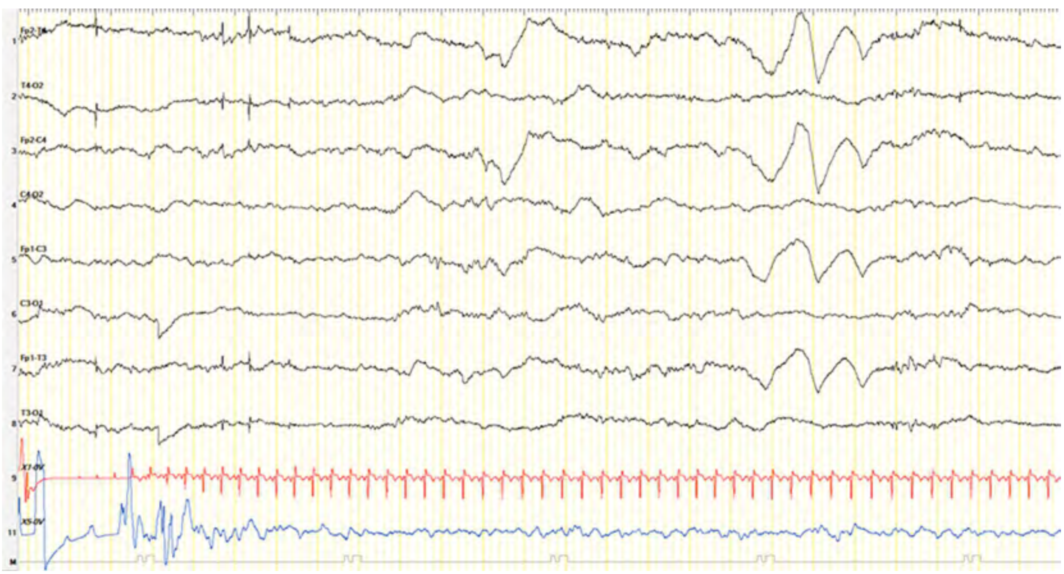


Figure 99.17

EEG chez un nouveau-né de 38 SA.
Tracé de veille.



Figure 99.18

EEG chez un nouveau-né de 40 SA.
Sommeil calme alternant.

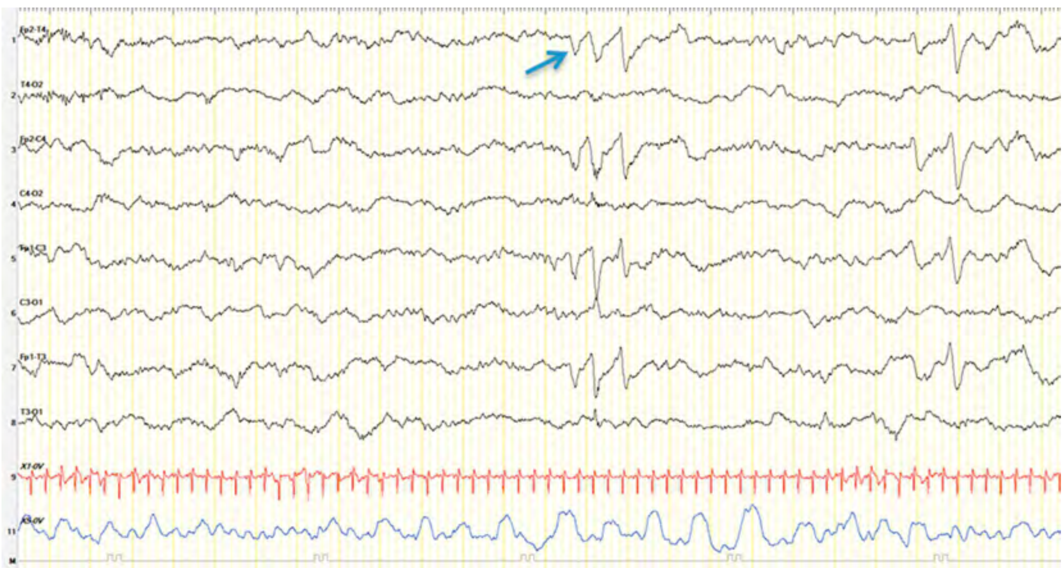


Figure 99.19

EEG chez un nouveau-né de 38 SA.
Bouffée de dysrythmie antérieure lente (DLA) indiquée par la flèche.

Tableau 99.2 Âges d'enregistrement des EEG chez les prématurés. Recommandations du GNPCE.

AG	< 26 SA	26–28 SA	29–32 SA avec risque	29–32 SA sans risques	> 32 avec risques
APN puis à	J2–J3 J7–J8 28–29 SA 31–32 SA 36 SA	J2–J3 J7–J8 – 31–32 SA 36 SA	J1–J3 J7–J8 – – 36 SA	S1	S1

AG : âge gestationnel ; APN : âge postnatal ; J : jour ; S : semaine ; SA : semaines d'aménorrhée.

À côté de ces grandes indications, un pattern EEG peut parfois orienter vers un diagnostic étiologique en particulier, métabolique, génétique, lésionnel, etc. (exemples : hyperglycinémie sans cétose, pyridoxino-dépendance, hémimégaencéphalie…).

Pour en savoir plus

André M, Lamblin M-D, d'Allest A-M, et al. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental feature and glossary. Neurophysiol Clin 2010 ; 40 : 59–124.

Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, et al. Combined Use of Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging in Full-Term Neonates With Acute Encephalopathy. Pediatrics 2001 ; 107 : 461.

Challamel M-J. Le sommeil de l'enfant. Pédiatrie au quotidien. Paris : Masson ; 2009.

Lambin M-D, André M, Auzoux M, et al. Indication de l'électroencéphalogramme en période néonatale. Archives Pediatr 2004; 11 : 829–33.

Plouin P, Kaminska A, Moutard M-L, Soufflet C. L'EEG en Pédiatrie. John Libbey ; 2005.

Wallois F. Synopsis of maturation of specific features in EEG of premature neonates (letter). Neurophysiol Clin 2010 ; 40 : 125–6.

Chapitre 100

L'électroencéphalogramme d'amplitude (aEEG) en néonatologie

N. Bednarek, P. Venot

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'électroencéphalogramme standard (EEG) reste un outil fondamental dans les unités de néonatologie pour apprécier la fonctionnalité neurologique des enfants à risque qui souffrent d'encéphalopathie néonatale à terme ou de prématurité. Cet examen permet une évaluation pronostique, un diagnostic de crises convulsives et, dans certains cas une démarche étiologique liée à la présence de patterns spécifiques. Cependant, dans de nombreux centres qui prennent en charge des nouveau-nés, l'EEG est disponible de façon discontinue.

L'EEG d'amplitude (aEEG) est une technique de monitorage cérébral dérivée de l'EEG standard accessible par tous, médicaux et paramédicaux, aussi bien dans la technique de pose des électrodes que dans l'interprétation sous réserve d'une formation minimale. L'aEEG comme l'EEG standard permet d'un point de vue pronostique, l'évaluation de la continuité d'un tracé et la présence de stades de veille-sommeil. Il permet également un diagnostic de crises convulsives et la surveillance de l'efficacité d'un traitement antiépileptique. L'aEEG ne permet pas l'identification des figures physiologiques et des patterns spécifiques, ni l'analyse de la synchronie.

Les principes et bases d'interprétation générale de l'aEEG

Le principe de l'aEEG est superposable à celui de l'EEG standard

Les contraintes d'enregistrement sont donc identiques pour les deux techniques. Le signal EEG est enregistré entre deux ou quatre électrodes, nombre qui dépend des appareils utilisés, positionnées de façon symétrique (région pariétale P3–P4 préconisée pour les appareils à une dérivation ou temporo-occipitale (T1–01, T2-02) pour les appareils à deux dérivations). La **position symétrique et à égale distance** est aussi importante pour l'EEG que pour l'aEEG pour une interprétation fiable de l'amplitude. Le signal électrique (figure 100.1) va subir une filtration (entre 2 et 15 Hertz), une rectification et lissage et enfin une compression semi-logarithmique pour aboutir à une bande de signal reflétant l'amplitude

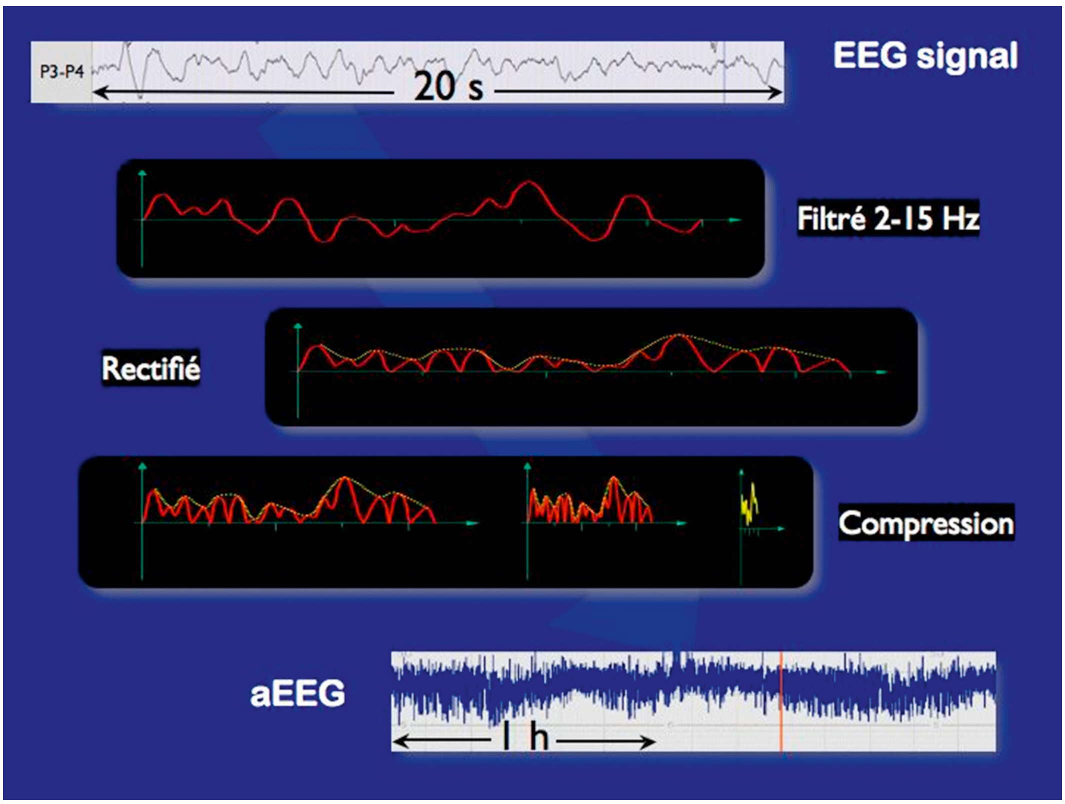


Figure 100.1
Principes de l'aEEG.

des éléments enregistrés, définie par une marge inférieure et supérieure (figure 100.2 A). La vitesse de déroulement est en principe de six centimètres par heure, dix fois moins importante que celle de l'EEG standard permettant un monitorage continu. Sur l'ensemble des appareils actuels, sont visualisés concomitamment, la bande d'amplitude, le signal EEG brut et l'impédance témoin de la qualité de l'enregistrement

Les éléments analysés par l'aEEG

Ce sont la discontinuité, la présence de phases veille/sommeil (V/S), de crises convulsives.

La discontinuité

La discontinuité se définit par un tracé dont l'amplitude des éléments est inférieure à 25 μvolts sur un EEG standard. Du fait de la compression semi-logarithmique du signal électrique de l'aEEG, cette limite inférieure de la bande d'amplitude est à cinq μvolts (μV). Un tracé est donc dit continu en aEEG (figure 100.2 A) si la marge inférieure de la bande d'amplitude se situe au dessus de 5 μV (figure 100.2 B).

L'identification de stades différentiés de V/S (veille active, calme/sommeil actif/calme)

Cette identification est possible sur un tracé EEG standard grâce notamment à la continuité et discontinuité et à la morphologie des éléments. En aEEG, la distinction V/S (encore appelée **modulation**) peut se faire grâce aux modifications de la continuité dans les deux stades (tracé continu dans la veille et tracé modérément discontinu dans le sommeil profond correspondant au tracé alternant) qui donnent des variations régulières et continues sur un enregistrement de trois heures (en moyenne un cycle par heure) (figure 100.2 C).

L'augmentation brutale des marges inférieure et supérieure de la bande d'amplitude

Cette augmentation brutale suggère fortement la présence de **crises convulsives** (figure 100.3 A).

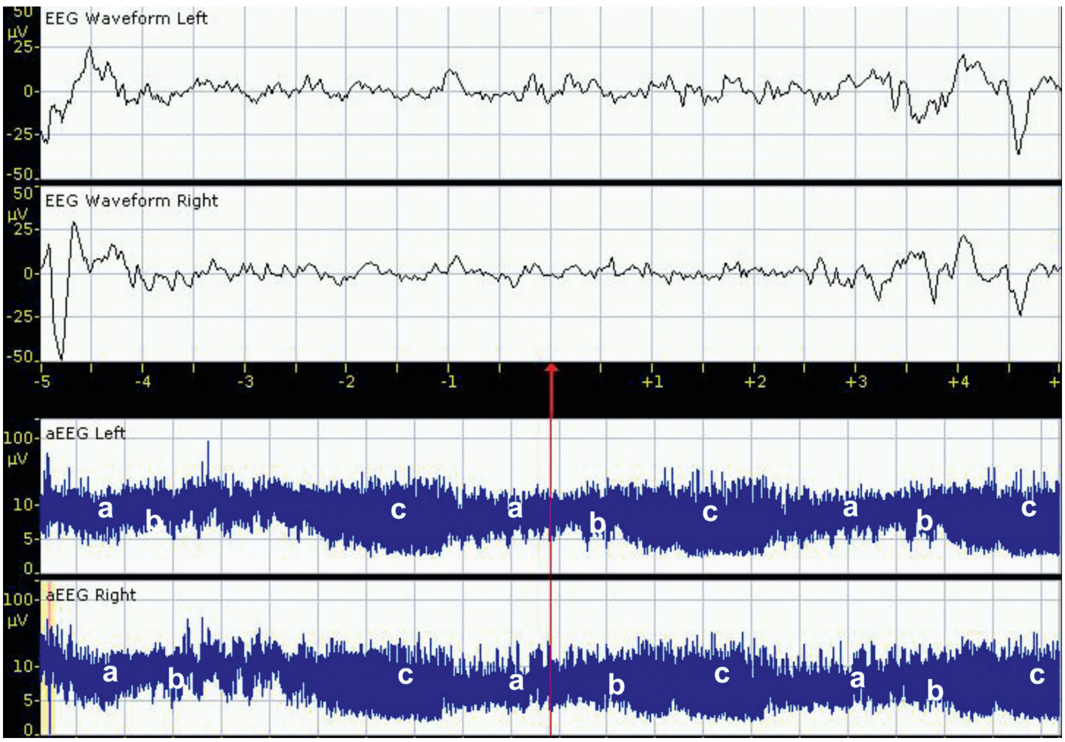


Figure 100.2

Tracé normal en aEEG double dérivation du nouveau-né à terme.
Les deux fenêtres supérieures correspondent à l'enregistrement de l'EEG brut (fenêtre de temps de 10 secondes). Les deux fenêtres inférieures correspondent à l'enregistrement de l'EEG d'amplitude (fenêtre de temps de 3,5 heures)
A : Bande d'amplitude continue
B : Marge inférieure de la bande supérieure à 5 μvolts
C : Cycle de sommeil.

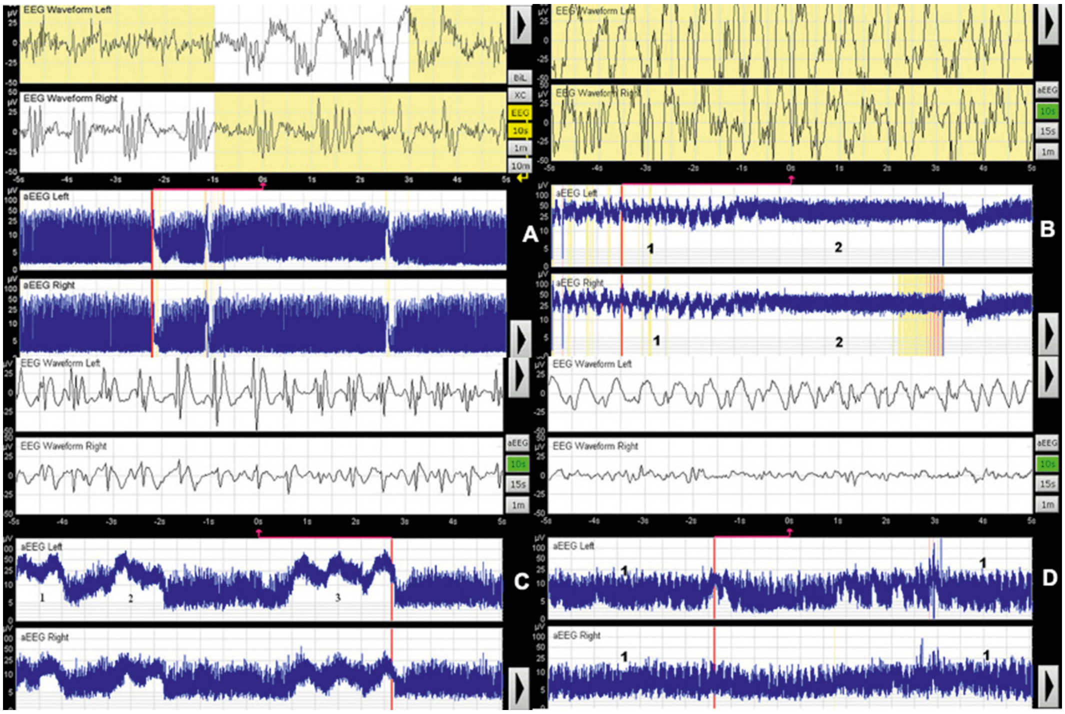


Figure 100.3

Convulsions.

A : Surélévation brutale des marges inferieure et supérieure de la bande (première crise signalée par le marqueur rouge). Trois crises au total. Sur l'EEG brut (les deux dérivations supérieures) : présence de décharges rythmiques de polypointes ondes rythmiques

B : 1 : tracé en dents de scie témoignant de crises subintrantes ; 2 : arrêt des crises

C : 1, 2, 3 : surélévation durable de la bande témoignant d'un état de mal convulsif avec présence sur le tracé d'EEG brut de décharges de pointes et de pointes-ondes rythmiques

D : Aspect émietté de la bande évoquant des décharges de courte durée ; au niveau du curseur rouge : crise avec décharges de pointes ondes rythmiques sur l'EEG brut.

Un état de mal convulsif sur un tracé de fond déprimé ou lent se manifeste par un tracé facilement reconnaissable dit en « dents de scie » (figure 100.3 B). D'autres aspects peuvent être moins caractéristiques tels qu'une élévation de la bande prolongée (figure 100.3 C) ou une bande d'amplitude irrégulière, morcelée (figure 100.3 D). Le diagnostic définitif de crises par l'aEEG passe par l'inspection de l'EEG brut enregistré simultanément (figure 100.3) et/ou la réalisation d'un EEG standard mettant en évidence une décharge rythmique à début et fin paroxystique d'éléments aigus ou lents. Il est possible que, du fait de la brièveté de l'événement critique, aucune anomalie ne soit détectée sur l'aEEG (**en moyenne, une crise doit durer au moins une minute trente pour une modification du tracé**). Une autre situation où l'aEEG est pris en défaut diagnostique est l'absence de modification d'amplitude de la décharge rythmique.

L'EEG d'amplitude et le nouveau-né à terme

Le tracé de fond, sélection pour les protocoles de neuroprotection

La classification aEEG la plus utilisée a été décrite par Hellström-Westas (figure 100.4). Elle est fondée sur la reconnaissance « visuelle » des tracés de fond d'EEG et se rapproche de la classification d'EEG conventionnel proposée par l'école française. Cinq types de tracés sont décrits :

- *le tracé continu* (normal ; marge inférieure > 5 μV, marge supérieure > 10 μV) ;
- *le tracé discontinu* (marge inférieure 10 μV) ;
- *le tracé type suppression-burst* (BS) (marge inférieure < 5μv, caractérisée par une activité faite de bouffées,

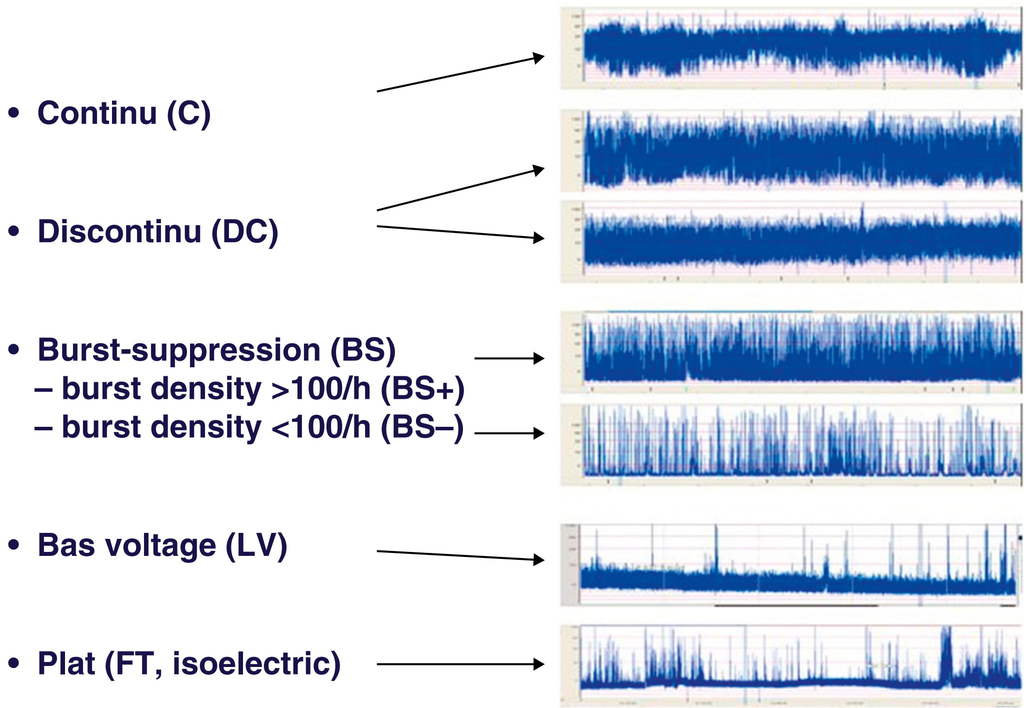


Figure 100.4
Classification d'Hellström-Westas des traces d'EEG d'amplitude du nouveau-né à terme.

définie par leur fréquence : > 100/h (BS+, burst-suppression riche), < 100/h (BS–, burst-suppression pauvre);

- *le tracé de bas voltage* (LV) (marge inférieure <5 µv, marge supérieure < 10 µv);
- *le tracé plat* (absence d'activité électrique, marges supérieure et inférieure < à 5 µv). Différentes études ont démontré une bonne sensibilité, spécificité dès les six premières heures de l'aEEG à prédire le devenir à court et moyen terme chez le nouveau-né à terme, faisant de cette technique un outil de sélection fiable pour la sélection dans le cadre des protocoles de neuroprotection (hypothermie thérapeutique, HT). Récemment, il a été décrit que l'amélioration du tracé de fond entre les 24–72 heures est un élément pronostic favorable. Ce délai est allongé de 12 à 24 heures en cas d'HT.

La modulation du tracé

Tout comme l'alternance V/S visualisée par l'EEG conventionnel, la présence de cette modulation est un marqueur pronostic favorable de l'encéphalopathie anoxo-ischémique. La récupération des cycles V/S dans les 48 heures est considérée comme un facteur pronostic favorable. À noter également que l'HT retarde l'apparition des cycles V/S de 24 heures chez les enfants à pronostic favorable.

La place de l'aEEG dans le cadre de l'hypothermie thérapeutique

L'aEEG est un outil de choix pour la sélection des enfants à risque neurologique, c'est-à-dire ceux dont le tracé n'est pas normal au cours des six premières heures de vie. Le monitorage prolongé au cours de l'HT est également recommandé pour le diagnostic de crises convulsives, notamment au moment du réchauffement.

L'EEG d'amplitude et l'enfant né prématurément

L'aEEG n'est pas encore validé en routine dans le cadre de la surveillance neurologique de l'enfant né prématurément. Cependant des études récentes apportent des éléments intéressants qui offrent des perspectives à court terme.

Le tracé de fond

Le tracé de fond et la durée de la discontinuité sont des éléments pronostiques dans les 48 premières heures chez l'enfant né < 30 semaines d'aménorrhée. Une classification inversée à celle du nouveau-né à terme a été proposée (stades **1** = tracé inactif, **2** : BS pauvre, **3** : BS riche, **4** : discontinu, **5** : continu).

La modulation

Une modulation plus immature que chez l'enfant à terme est visible dès 30 semaines d'aménorrhée et probablement avant ce terme. L'absence de modulation dans les 24 à 48 heures est un élément pronostic défavorable au niveau neurologique.

Conclusion

L'aEEG est un outil de monitorage cérébral adapté au nouveau-né à terme et prometteur pour la surveillance neurologique de l'enfant né prématurément, complémentaire de l'EEG standard.

Pour en savoir plus

Hellström-Westas L. Rosen I. Continuous brain-function monitoring : state of the art in clinical practice Seminars Fetal Neonatal Med 2006 ; 11 : 503–11.

D'Allest AM, André M, Radvanyi-Bouvet MF. Contribution of electroencephalograpy to the diagnosis and prognosis of perinatal asphyxia in full-term neonates. Arch Pediatr 1996 ; 3 : s254–6.

Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy : a meta-analysis. J Child Neurol 2007 ; 22 : 1069–78.

Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics 2010 ; 126 : e131–9.

Wikstrom S, Hansen Pupp I, Rosen I, et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. Acta Paediatrica 2012 ; 101 : 719–26.

Chapitre 101

Valeurs usuelles de la composition du liquide céphalorachidien chez le nouveau-né

J.-F. Benoist

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le liquide céphalorachidien (LCR) joue un rôle mécanique et protecteur (pression et volume céphalique) au niveau du système nerveux central (SNC). Mais il est également essentiel au contrôle de l'homéostasie physico-chimique en participant dans une certaine mesure aux échanges métaboliques avec le tissu nerveux, qui se font également directement avec le sang à travers la barrière hémato-encéphalique. Principalement produit par les plexus choroïdes (barrière hémato-méningée) au niveau des ventricules, le LCR circule dans et autour du SNC. Sa production est continue et il est renouvelé plusieurs fois par jour. Sa composition dépend de mécanismes sélectifs réalisés au niveau de trois barrières : hémato-méningée (plexus choroïdes), hémato-encéphalique et encéphalo-méningée. Si le cerveau est considéré comme immature chez le prématuré et le nouveau-né, il faut lutter contre l'idée couramment répandue d'une immaturité de ces barrières. Notamment les jonctions serrées (*tight junction*) qui assurent l'étanchéité entre les cellules épithéliales de ces barrières sont présentes et efficaces très tôt au cours du développement. La différence de composition entre le LCR du fœtus et celui de l'enfant ou de l'adulte s'explique d'avantage par une modulation des mécanismes de passage au travers des cellules épithéliales (transcytose).

Les valeurs usuelles

Compte tenu du caractère invasif et des risques associés à la réalisation d'une ponction lombaire, il est évident que les valeurs usuelles proposées ci-après ne sont pas des « valeurs normales » établies chez des sujets sains, mais plutôt des valeurs retenues pour des sujets considérés comme « normaux » par exclusion des pathologies ayant motivé la ponction.

Un certain nombre de paramètres sont à considérer pour l'interprétation des résultats.

La prématurité

En pratique, parmi les paramètres biologiques d'intérêt clinique usuel, seules les protéines voient leur concentration évoluer de façon significative en fonction de la prématurité et, après la naissance avec l'âge (tableau 101.1). Les leucocytes totaux doivent être interprétés en fonction de l'âge mais ne semblent pas affectés par la prématurité (tableau 101.2).

Les valeurs usuelles de lactates, pyruvate, d'acides aminés du LCR et de neurotransmetteurs dans le LCR sont décrites dans les tableaux 101.3 à 101.5.

Le gradient rostro-caudal des concentrations de molécules

Certains auteurs ont rapporté une potentielle variation des concentrations de différents paramètres du prélèvement (lieu de ponction ou volume prélevé) reflétant un gradient rostro-caudal de concentration. En pratique, l'analyse des paramètres courants n'est pas affectée par un tel gradient. Il est cependant recommandé dans la mesure du possible d'analyser toujours la même fraction pour un même paramètre en cas de prélèvement fractionné du LCR.

Tableau 101.1 Valeurs usuelles des protéines du LCR.

Protéines mg/dL	Prématurés		Nés à terme		
	< 7 j	8 j–1 mois	< 7 j	8 j–1 mois	1–2 mois
Médiane	106	93	78	60	55
95e percentile	206	202	160	130	95

Tableau 101.2 Valeurs usuelles des leucocytes totaux et de la glycorachie.

	Leucocytes (cellules/µL)			Glucose (mM)	
	< 7 j	8 j–1 mois	1–2 mois	< 7 j	8 j–2 mois
Médiane	3	3	3	2,7	2,7
95e percentile	15	9	6	–	–
5e percentile	–	–	–	1,9	1,9

Tableau 101.3 Valeurs usuelles du lactate et du pyruvate du LCR.

	Lactate (mM)	Pyruvate (µM)
	1 j–2 mois	1 j–2 mois
Médiane	1,5	110
95e percentile	2,5	212
5e percentile	0,6	60

Tableau 101.4 Valeurs usuelles des acides aminés d'intérêt dans les aminoacidopathies d'expression neurologique néonatale (hyperglycinémie sans cétose, défaut de synthèse de sérine, anomalies du métabolisme de la vitamine B6, déficit en glutamine synthétase) dans le LCR et rapport des concentrations LCR/plasma.

5e –95e percentile	LCR (µM)	LCR/plasma
Glycine	2–16	< 0,06
Sérine < 1 semaine Sérine 2 semaines–1 mois Sérine 2–3 mois	35–82 32–75 30–70	0,22–0,42
Thréonine	13–64	0,2–0,35
Glutamine	35–885	0,6–1,1

Tableau 101.5 Valeurs usuelles des neurotransmetteurs et molécules associées dans le LCR.

5e–95e percentile concentrations en nM	< 1 mois	1 mois–3 mois
HVA	310–1100	
HIAA	15–800	
HVA/HIAA	1,5–3,5	
MHPG	98–168	
3OMD	100–300	
L-dopa	< 25	
5HTP	< 10	
MTHF	64–182	
Néopterines totales	12–64	9–34
Bioptérines totales	22–70	12–44

HVA : acide homovanyllique ; HIAA : acide 5-hydroxyindolacétique ; MHPG : 3-méthoxy-4hydroxyphénylglycol ; 3OMD : 3-orthométhyldopa ; L-dopa : L-dihydroxyphénylalanine ; 5HTP : 5-hydroxytryptophane ; MTHF : méthyltétrahydrofolate.

Le prélèvement hémorragique

Le prélèvement hémorragique est fréquent chez le nouveau-né et peut perturber le résultat. La contamination par le sang devra toujours être signalée et prise en compte. C'est une cause de rejet pour le dosage des acides aminés par exemple.

Le délai avant analyse

La glycorachie et la numération des leucocytes, les neurotransmetteurs et les acides aminés sont influencés par le délai entre le prélèvement et le dosage. Il est recommandé que le prélèvement soit analysé dans les 20 minutes suivant le prélèvement pour limiter cette influence. Par exemple, les valeurs de la glycorachie et la numération des leucocytes diminuent d'environ 10 % par heure à température ambiante. De même, une congélation immédiate du LCR est recommandée pour l'analyse des neurotransmetteurs.

La concentration plasmatique

Il existe pour la majorité des constituants, et indépendamment d'une production ou consommation locale, un équilibre entre les concentrations plasmatiques et cérébrospinales. Par conséquent, l'interprétation des concentrations dans le LCR nécessite parfois de connaitre la concentration plasmatique au même moment et éventuellement de déterminer un rapport des concentrations dans les deux compartiments. Par exemple une hypoglycémie entrainera une hypoglycorachie qui dans ce cas n'est liée ni a un défaut d'importation, comme dans un déficit en GLUT1, ni à une consommation par des micro-organismes. De même, le méthyltétrahydrofolate ou les acides aminés du LCR doivent être corrélés avec les concentrations plasmatiques.

Les traitements médicamenteux

De nombreux traitements médicamenteux sont susceptibles d'interférer dans l'analyse du LCR. L'interprétation des résultats sera à pondérer en fonction des traitements administrés.

Pour en savoir plus

Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. Pediatrics 2010 ; 125 : 257–64.

Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice. PLoS One 2012 ; 7.

Mhanna MJ, Alesseh H, Gori A, Aziz HF. Cerebrospinal fluid values in very low birth weight infants with suspected sepsis at different ages. Pediatr Crit Care Med 2008 ; 9 : 294–8.

Shah SS, Ebberson J, Kestenbaum LA, Hodinka RL, Zorc JJ. Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants. J Hosp Med 2011 ; 6 : 22–7.

Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, Abbasi S, McGowan KL, Harris MC. Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal intensive care unit. J Pediatr 2012 ; 161 : 729–34.

Chapitre 102

Le système immunitaire du nouveau-né

N. Le Saché, P. Tissières

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La naissance constitue un bouleversement immunologique. Le passage d'un milieu intra-utérin stérile, caractérisé par un état de tolérance aux antigènes maternels, à un environnement colonisé par une flore commensale constitue un défi immunologique pour le nouveau-né. La colonisation par les germes commensaux de la peau et des muqueuses, en particulier digestives, s'oppose à la nécessité de reconnaitre et d'éliminer les bactéries pathogènes. Cette étape immunologique s'appuie en grande partie sur l'immunité innée, l'immunité adaptative étant par définition en sommeil pendant la phase fœtale de la vie.

L'immunité innée et l'immunité adaptative : vue générale

Deux systèmes principaux composent le système immunitaire. Le plus ancien dans l'évolution, partagé par l'ensemble du règne animal, est l'immunité innée. Il s'agit de la première ligne de défense contre les pathogènes. Elle comprend les barrières physiques (peau et muqueuses), les cellules effectrices (phagocytes et lymphocytes Natural Killers [NK]) et des molécules solubles (opsonines, peptides antimicrobiens, protéines du complément). Son but premier est de limiter la prolifération d'agents microbiens en les neutralisant le plus rapidement possible et au plus près de leur point d'entrée dans l'organisme. Elle est induite par la reconnaissance de motifs étrangers portés par tous les pathogènes et spécifiques de chacun d'eux, appelés *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Ces derniers peuvent être d'origine bactérienne, virale, parasitaire (lipopolysaccharides [LPS], lipopeptides, flagelle, ARN, ADN) ou d'origine endogène (HMGB1, ADN mitochondrial), nommé aussi *Danger Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Les récepteurs des PAMPs et DAMPs sont les *Pattern Recognition Receptors* (PPRs) qui sont portés par les cellules immunitaires de première ligne : cellules dendritiques, macrophages, polynucléaires, lymphocytes NK et parfois les cellules épithéliales. Cette réponse, essentielle à la survie de l'hôte, est rapide et spécifique. La deuxième fonction de l'immunité innée est d'activer le système immunitaire adaptatif, via les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) et la synthèse de cytokines. Pour ce faire, les phagocytes vont présenter à leur surface les antigènes (Ag) spécifiques des micro-organismes phagocytés, associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II, complexe présent uniquement sur la membrane de ces CPA. Ces complexes Ag-CMH II vont activer les lymphocytes T4 auxiliaires (LT4 *helpers*) et ainsi induire la réaction adaptative.

Par ailleurs, la peau et les muqueuses jouent un rôle mécanique de protection contre les pathogènes, actif dès la naissance. Cette barrière mécanique est renforcée par la flore commensale et par des molécules bactéricides synthétisées par les cellules épithéliales (*vernix caseosa* fœtal ou lysosyme par exemple). Cependant ces barrières sont immatures, et d'autant plus fragiles que l'enfant est prématuré.

Les effecteurs de l'immunité innée

Ils comprennent des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles et monocytes-macrophages), ainsi que des cellules non phagocytaires, cytolytiques : les lymphocytes NK. Leurs rôles sont de reconnaître rapidement les pathogènes, les détruire, mais également de produire des cytokines et de présenter les antigènes de façon à initier la réaction immunitaire adaptative. Les cellules phagocytaires sont plus efficaces lorsque les micro-organismes sont opsonisés, c'est-à-dire recouverts par les fractions C3 du complément, par d'autres protéines solubles de l'immunité innée ou par des immunoglobulines.

Les cellules phagocytaires

Elles ont un rôle majeur dans la réaction immunitaire, tant innée qu'adaptative. Elles sont les premières à reconnaître la pénétration d'un micro-organisme dans les tissus, grâce aux PRRs, comme les *Toll-Like Receptors* (TLRs) ou les NOD-*like receptors*. Elles activent les cellules endothéliales environnantes, et provoquent la circulation à distance des cytokines, qui permettront de recruter d'autres cellules phagocytaires et d'adhérer à ce nouveau foyer inflammatoire.

Le nouveau-né présente des anomalies qualitatives et quantitatives des phagocytes. Les cellules monocytaires sont les premières à apparaître chez le fœtus. Les premiers polynucléaires neutrophiles (PNN) sont identifiables à partir de 16 SA, mais restent rares avant 31 SA. Leur nombre augmente ensuite jusqu'au terme, où ils sont dominants. À la naissance, le pool de PNN qui circulent augmente de façon majeure pendant 12 à 24 heures, puis diminue progressivement pour atteindre à H72 un taux stable.

En revanche, le stock de progéniteurs granuleux, situé dans le foie, la rate et la moelle osseuse, est faible (20–30 % du stock adulte), ce qui explique la fréquence des neutropénies en cas de stress néonatal, en particulier infectieux. D'un point de vue qualitatif, les neutrophiles du nouveau-né ont

des capacités de chimiotactisme, d'adhésion et de phagocytose altérées. Leur synthèse de protéines et peptides antimicrobiens (PPAs) est également moins efficace. Ces anomalies sont plus marquées chez l'enfant prématuré, mais se corrigent dans les premières semaines de vie, bien que la maturation soit retardée chez l'enfant prématuré par rapport au nouveau-né à terme, à âge corrigé égal.

Les cellules NK

Elles jouent un rôle majeur de sentinelle dans la défense antivirale et anticancéreuse. Chez le nouveau-né à terme, la proportion des cellules NK par rapport aux lymphocytes totaux est normale; toutefois il existe une lymphopénie relative par rapport à l'adulte. En revanche, leur activité cytotoxique est diminuée. Il est possible que cette diminution d'activité soit impliquée dans la susceptibilité néonatale aux infections virales, en particulier à la famille des *Herpesviridae*.

Les molécules solubles

Les opsonines sont des protéines qui reconnaissent les Ag étrangers et jouent un rôle de facilitation de la phagocytose. Elles comprennent principalement les immunoglobulines (Ig) et des protéines dites de phase aiguë, telles que les protéines du complément (C1q, C4b, C3b), les collectines (mannose binding lectin – MBL, surfactant protein A – SP-A, surfactant protein B – SP-B), les ficolines (L-, M-, H-ficolin), les pentraxines (CRP, PTX3, serum amyloide), et d'autres. Le nouveau-né ne synthétisant pas ses propres immunoglobulines, seules les Ig maternelles peuvent être considérées comme participant à l'immunité innée. Le rôle principal du système du complément est de faciliter l'élimination des agents pathogènes par des mécanismes spécifiques ou non. La voie classique implique la présence d'immunoglobulines spécifiques, avec lesquelles le complément forme des complexes immuns circulants. Les protéines du complément sont synthétisées dans le foie, dès le premier trimestre de la grossesse, mais ne passent pas la barrière placentaire. Les taux plasmatiques de complément sont abaissés à des niveaux de 10 à 70 % des taux adultes chez le nouveau-né à terme, bien qu'ils se normalisent rapidement.

Par définition, les anticorps ne sont sécrétés qu'après contact avec des antigènes et déclenchement de la réponse immunitaire adaptative. Le nouveau-né, dont le système immunitaire est naïf de toute rencontre avec un antigène étranger, est protégé par les immunoglobulines maternelles. Les Ig de type G sont les seules qui passent la barrière placentaire au cours du troisième trimestre de la grossesse, bien qu'un fœtus infecté puisse synthétiser des IgM et des IgA. À la naissance, le nouveau-né à terme possède un taux d'IgG au moins égal à celui de sa mère. En revanche, chez le nouveau-né prématuré, le taux d'IgG est proportionnel à l'âge gestationnel. La spécificité des IgG ne concerne que les antigènes que la mère a elle-même rencontrés, et à des taux inversement proportionnels à l'ancienneté de l'infection maternelle. En outre, l'élimination des IgG d'origine maternelle dans les premières semaines ou mois de vie rend ce système de protection transitoire. L'immunité muqueuse est améliorée par l'allaitement maternel. En effet, le lait maternel est riche en IgA sécrétées, mais aussi en IgG et en protéines immunomodulatrices comme les cytokines ou des PPAs. Les IgA, dont la concentration est élevée dans le lait maternel, participent à la réponse anti-infectieuse des épithéliums digestif et respiratoire, expliquant la moindre sévérité des infections chez le nouveau-né allaité. De plus, le lait maternel contient du TLR2 soluble et des peptides inhibiteurs du TLR2 membranaires limitant la réaction aux bactéries commensales à Gram positif.

Les effecteurs de l'immunité adaptative

La seconde phase de la réaction immunitaire a pour objectif d'éliminer les pathogènes de façon spécifique, tout en conservant une mémoire immunitaire de ces antigènes, afin de réagir plus efficacement lors d'une rencontre ultérieure. Cette phase repose en grande partie sur les lymphocytes B et T activés. Le taux de lymphocytes augmente de façon linéaire pendant la gestation. À la naissance et pendant les premières semaines de vie, le nombre de lymphocytes circulants augmente de façon majeure, chez le nouveau-né à terme comme chez l'enfant prématuré, même si ce dernier présente une lymphopénie relative.

Les lymphocytes T

Les lymphocytes T maturent dans le thymus fœtal, avant d'être libérés dans la circulation périphérique, les organes lymphoïdes et la rate. Leur rôle est d'activer les lymphocytes B, de détruire les cellules infectées par des virus, de réguler l'intensité de la réponse immunitaire et de stimuler l'activité cytotoxique et phagocytaire des cellules de l'immunité. Schématiquement, il existe deux types de

lymphocytes T. Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, dont l'activité chez le nouveau-né est diminuée. Les lymphocytes T CD4+ prolifèrent en LT4 effecteurs (LT auxiliaires ou helpers) ou LT4 régulateurs (LTreg). Les LT helpers sont organisés en différentes sous-classes en fonction de leur profil de sécrétion cytokinique. Les cytokines participent à la différenciation de lymphocytes T naïfs dits Th0 en Th1 pro-inflammatoires ou en Th2 anti-inflammatoires, qui sécréteront à leur tour un panel de cytokines spécifiques, rétro-contrôlant positivement ou négativement la réponse immunitaire. Schématiquement, les cellules de type Th1 sont promoteurs de la réaction inflammatoire, tandis que les Th2 auront une tendance anti-inflammatoire. Lors de la bascule Th1 pro-inflammatoire, on observe une activation des LT CD8+, des lymphocytes B sécréteurs d'IgG, des cellules NK et des phagocytes. En cas de bascule Th2 anti-inflammatoire, les lymphocytes B sécréteurs d'IgE sont activés, les cellules NK et les phagocytes sont inhibés. Ces profils cytokiniques sont donc antagonistes mais tous les deux successivement nécessaires pour obtenir une réaction immunitaire puissante et rapidement maitrisée, évitant des dégâts tissulaires excessifs.

Le système immunitaire fœtal est caractérisé par un état de tolérance immunologique, induit par une synthèse préférentielle de cytokines de type Th2. Ainsi, la réponse immunitaire du fœtus se trouve sur un versant anti-inflammatoire prédominant. Les cellules fœtales produisent donc moins d'IFN-γ, d'IFN-α, d'IL-12, mais plus d'IL-1β, d'IL-6, d'IL-23 et beaucoup plus d'IL-10. Cette dernière a un rôle majeur dans l'inhibition de l'activation immunitaire. En cas d'infection materno-fœtale avec stimulation antigénique massive, la voie Th1 peut cependant être activée in utero. La réaction inflammatoire induite est alors très intense et peu rétro-contrôlée. Ceci a été bien démontré dans les modèles animaux de chorioamniotite ou en cas d'infection de type TORCH. Cette activation anormale de la voie Th1 est actuellement très étudiée chez le grand prématuré car elle pourrait être à l'origine de diverses pathologies spécifiques de la prématurité.

À partir de la naissance, la tolérance des antigènes maternels n'est plus nécessaire, et l'orientation vers une défense anti-infectieuse efficace doit se faire. La balance bascule alors vers une synthèse Th1 prédominante. Cette transition Th2/Th1 va se faire progressivement au gré des sollicitations antigéniques au niveau de la peau et des muqueuses, digestives et respiratoires, à partir desquelles les cytokines Th1 seront produites, modulant la réponse immunitaire de l'ensemble de l'organisme.

La naissance et les premiers mois de vie représentent donc un moment crucial dans la transition Th2/Th1. Physiologiquement, pendant les premiers mois de vie, le tractus respiratoire doit être exposé à des quantités limitées mais répétées d'antigènes microbiens et allergéniques afin de glisser lentement de la voie Th2 vers la voie Th1. Une fois cette période passée, si la stimulation antigénique a été insuffisante, le déséquilibre Th2 conduirait à une atopie systémique et à une broncho-réactivité pouvant durer des années ainsi qu'à une susceptibilité accrue aux infections respiratoires.

Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont produits par la moelle osseuse, maturent dans les organes lymphoïdes puis se différencient en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Comme les lymphocytes T, les cellules B sont en nombre plus important chez le nouveau-né que chez l'adulte, mais n'ont pas le phénotype adulte. La majorité des cellules B sont naïves chez le nouveau-né, alors que l'adulte ne présente que 10 % de cellules naïves. Leur maturation sera très progressive. Les plasmocytes sont quasiment absents chez le nouveau-né. La synthèse d'immunoglobulines est donc déficitaire chez le nouveau-né, même à terme. Chez le nouveau-né prématuré, l'expansion du répertoire est plus lente que chez le nouveau-né à terme. Les cellules mémoire sont en quantité limitée pendant les premières années de la vie, rendant la mémoire immunologique de mauvaise qualité.

Le nouveau-né prématuré

Le nouveau-né prématuré est particulièrement vulnérable aux infections bactériennes, et est très dépendant de son immunité innée pour se défendre. L'altération de l'immunité innée se retrouve à plusieurs niveaux. La neutropénie est fréquente, du fait d'un « pool » granuleux diminué et d'une incapacité médullaire à générer de nouveaux progéniteurs. Les polynucléaires neutrophiles ont une capacité d'adhésion altérée. Les phagocytes sont fonctionnellement immatures, ce qui, ajouté au défaut d'opsonisation, rend le nouveau-né prématuré plus susceptible aux infections à germes encapsulés, comme le Streptocoque du groupe B. Chez le nouveau-né prématuré, la réponse inflammatoire aux micro-organismes, en particulier aux germes à Gram négatif, est réduite. En revanche, la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires est élevée. La somme de ces anomalies phénotypiques rend le nouveau-né prématuré extrêmement vulnérable aux infections, avec une clairance bactérienne et une réponse pro-inflammatoire altérées. Enfin, la

quantité limitée de lymphocytes rend la mémoire immunologique du nouveau-né prématuré de mauvaise qualité, l'exposant à des infections à répétition.

Quand suspecter un déficit immunitaire chez un nouveau-né ?

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS)

Les DICS regroupent différentes pathologies caractérisées par un blocage précoce de la différenciation des cellules T, associé de façon variable à des anomalies de la différenciation de la lignée B et/ou des cellules NK. Il s'agit d'une urgence diagnostique du fait de la sévérité et de la précocité des infections bactériennes, virales ou fungiques, et/ou à germes opportunistes. Elles ont des répercussions sur la croissance staturo-pondérale dès les premiers mois de vie. L'évolution naturelle de cette maladie est létale dans les deux premières années de vie. Le diagnostic se fait sur l'absence de lymphocytes T, associée ou non à l'absence de lymphocytes B et NK.

Les déficits immunitaires combinés (DIC)

Les DIC touchent à la fois l'immunité cellulaire et humorale. La présentation clinique est variée. Chez le nouveau-né, ils peuvent se traduire par des infections opportunistes principalement. Le diagnostic est évoqué devant une lymphopénie T variable et parfois une neutropénie.

Les déficits immunitaires humoraux

Ils ne s'expriment pas dans les premiers mois de vie, du fait de la transmission maternelle d'Ig. Le nouveau-né prématuré pourrait bénéficier d'une supplémentation systématique en immunoglobulines polyvalentes. La méta-analyse des nombreuses études sur le sujet ne retrouve cependant qu'une diminution de 3 % des sepsis et de 4 % des infections graves, sans retentissement sur les autres conséquences, en particulier la mortalité.

Les déficits de l'immunité innée

Les déficits en complément doivent être évoqués devant des infections à germes encapsulés (et particulièrement *Neisseria*). Le diagnostic se fait facilement en dosant les protéines du complément et leur activité (C3, C4, CH50).

Les anomalies des cellules phagocytaires sont évoquées devant un retard de chute du cordon ombilical (au delà de 21 jours), des infections bactériennes (pyogènes) et fungiques précoces, en particulier cutanéo-muqueuses (abcès cutanés, typiquement à *Serratia marcescens*), des pneumopathies. Le bilan de première intention recherchera une neutropénie. L'étude qualitative des phagocytes repose sur l'étude des fonctions oxydatives par test de réduction au nitrobleu de tétrazolium (NBT).

Au total

Un déficit immunitaire héréditaire doit être évoqué (tableau 102.1) devant tout nouveau-né qui présente une infection sévère, des infections récidivantes ou répondant mal au traitement, des lésions cutanées inhabituelles ou un retard de la chute du cordon. Des antécédents familiaux d'infections graves ou récurrentes devront alerter encore plus vite. Le bilan de première intention chez le nouveau-né repose sur la numération formule sanguine et le dosage des protéines du complément. En cas de suspicion de DIC, on complètera par un phénotypage lymphocytaire. En cas de suspicion de déficit de la phagocytose, on réalisera un test au NBT.

Tableau 102.1 Bilan de première intention devant une suspicion de DI chez un nouveau-né.

Symptomatologie	Biologie	Diagnostics à évoquer
Infections sévères, récidivantes, résistantes au traitement	Formule leucocytaire Phénotypage lymphocytaire Protéines du complément (C3, C4, CH50)	DICS, DIC Déficit en protéines du complément
Infections à germes encapsulés	Protéines du complément (C3, C4, CH50)	Déficit en protéines du complément
Lésions cutanéo-muqueuses Pneumopathies Retard à la chute du cordon Infections bactériennes ou fungiques	Formule leucocytaire Test au NBT	Anomalies de la phagocytose

La susceptibilité génétique aux infections

Il est notable que tous les patients ne sont pas égaux devant les micro-organismes pathogènes. De nombreuses études d'association ont été conduites à la recherche de facteurs de vulnérabilité génétique aux infections. En dehors des rares déficits immunitaires monogéniques, de plus en plus de polymorphismes ont été identifiés, ayant des conséquences à différents niveaux de la réponse immunitaire : dans les mécanismes de reconnaissance du pathogène (Récepteurs Toll, CD14…), dans les cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α,…), dans la signalisation intracellulaire (IRAK-4…). Certains polymorphismes génétiques cependant peuvent avoir un effet bénéfique pour leurs porteurs, l'exemple le plus classique étant celui de la moindre sensibilité aux infections à *Plasmodium falciparum* chez les patients porteurs d'un trait drépanocytaire. Par opposition aux déficits immunitaires héréditaires classiques, ces anomalies génétiques ne provoquent pas d'anomalies du système immunitaire détectables par les explorations usuelles. Les infections peuvent être causées par des germes habituellement peu virulents, avec un spectre infectieux étroit. Leur diagnostic ne peut donc pas pour le moment être réalisé en routine. En revanche, il semble clair pour l'ensemble de la communauté scientifique que la compréhension de ces polymorphismes ouvrira un nouveau champ de lutte contre les maladies infectieuses.

Pour en savoir plus

Affolter M, Vidal K, Thornton CA, Labéta MO. Modulation of neonatal microbial recognition : TLR-mediated innate immune responses are specifically and differentially modulated by human milk. J Immunol 2006 ; 176 : 3742–52.

Alcaïs A, Quintana-Murci L, Thaler DS, Schurr E, Abel L, Casanova JL. Life-threatening infectious diseases of childhood: single-gene inborn errors of immunity ? Ann N Y Acad Sci 2010 ; 1214 : 18–33.

Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. J Pediatr 2010 ; 156(2 Suppl):S8–15.

Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. Br J Haematol 2000 ; 110:18–28.

Davies NP, Buggins AG, Snijders RJ, Jenkins E, Layton DM, Nicolaides KH. Blood leucocyte count in the human fetus. Arch Dis Child 1992 ; 67(4 Spec No) : 399–403.

Guilmot A, Hermann E, Braud VM, Carlier Y, Truyens C. Natural killer cell responses to infections in early life. J Innate Immun 2011 ; 3 : 280–8.

Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. J Immunol 2009 ; 183 : 7150–60.

Lavoie PM, Huang Q, Jolette E, et al. Profound lack of interleukin (IL)-12/IL-23p40 in neonates born early in gestation is associated with an increased risk of sepsis. J Infect Dis 2010 ; 202 : 1754–63.

Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol 2007 ; 7 : 379–90.

Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 7.

Power Coombs MR, Kronforst K, Levy O. Neonatal host defense against Staphylococcal infections. Clin Dev Immunol 2013 Jul 10. epub.

Tissières P, Ochoda A, Dunn-Siegrist I, et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon-γ. PLoS One 2012 ; 7.

Tissières P, Pugin J. The role of MD-2 in the opsonophagocytosis of Gram-negative bacteria. Curr Opin Infect Dis 2009 ; 22 : 286–91.

Walker JC, Smolders MA, Gemen EF, Antonius TA, Leuvenink J, de Vries E. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. Scand J Immunol 2011 ; 73 : 53–8.

Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. Acta Paediatr 2012 ; 101 : 120–7.

Zemlin M, Hoersch G, Zemlin C, et al. The postnatal maturation of the immunoglobulin heavy chain IgG repertoire in human preterm neonates is slower than in term neonates. J Immunol 2007 ; 178 : 1180–8.

Chapitre 103

Infection materno-fœtale

C. Gras-le Guen, E. Launay

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Identifier une infection materno-fœtale (IMF) précoce demeure encore aujourd'hui un des diagnostics les plus difficiles pour le pédiatre. En effet, l'absence de spécificité des signes cliniques d'infection néonatale conduit encore dans bien des cas à considérer comme suspect d'infection tout nouveau-né symptomatique. Des enquêtes récentes menées en France montrent que dans certains centres, près de la moitié de nouveau-nés font l'objet d'examens complémentaires visant à diagnostiquer une IMF et que 10 % d'entre eux sont exposés à une antibiothérapie à large spectre par voie veineuse. Les effets délétères de ce traitement sont aujourd'hui bien établis ou suspectés : émergence de résistances bactériennes, effets de l'antibiothérapie sur l'implantation de la flore digestive à cette période clé de la mise en place du système immunitaire avec pour conséquences possibles : dysbioses et diarrhées, allergies, diabète, obésité ou encore pathologies inflammatoires à distance.

Alors que la prévalence des infections néonatales précoces certaines a diminué depuis la généralisation de l'antibioprophylaxie per-natale, des infections néonatales précoces à Streptocoque B (un à quatre cas pour 1000 naissances avant la prophylaxie per-partum versus 0,24–0,33 entre 2002 et 2007 aux États-Unis et 0,16 pour 1000 en 2011 sur une cohorte de nouveau-nés français), la prévalence des infections globales (prouvées et probables) a été mesurée a 3,4 pour 1000 naissances lors d'une étude récente dans l'ouest de la France. Ainsi, les pédiatres doivent adapter leurs démarches diagnostique et thérapeutique à ces modifications épidémiologiques récentes.

Qui est suspect d'infection materno-fœtale ?

Le nouveau-né symptomatique

L'IMF précoce survient habituellement dans les 24 premières heures postnatales (entre zéro et six jours). L'existence d'un intervalle libre entre la naissance et l'apparition des premiers symptômes est en faveur du diagnostic d'IMF. Lors d'un travail rétrospectif récent à partir d'une cohorte régionale française de 2178 nouveau-nés suspects d'IMF, le risque relatif d'infection était de 10 (IC 95 % [4–24]) pour les nouveau-nés symptomatiques, même si seuls 50 % des nouveau-nés infectés étaient symptomatiques.

L'IMF se manifeste par des signes de sepsis puis de choc septique, des signes respiratoires à type de détresse et d'apnées, rarement par des signes de méningite. Les symptômes peuvent également être moins bruyants, à type de dysrégulation thermique (alternance hypo-hyperthermie), mauvaise prise des repas, mauvaise prise de poids, ictère précoce ou persistant, distension abdominale, hypotonie.

Les formes tardives surviennent entre trois et quatre semaines après la naissance (entre 7 et 89 jours) et se manifestent souvent comme des fièvres isolées, en rapport avec une méningite ou d'une bactériémie occulte. L'antibioprophylaxie per-natale est restée sans effet sur la prévalence des ILF tardives à Streptocoque B, sans doute du fait d'une physiopathologie différente (contamination postnatale).

Le nouveau-né asymptomatique

Le risque d'infection materno-fœtale est augmenté en cas :

- de prématurité (< 37 SA), même si 50 % des IMF surviennent chez des nouveau-nés à terme ;
- de rupture des membranes datant de plus de 18 heures ;
- de prélèvement vaginal positif à Streptocoque B durant le dernier mois de grossesse ;
- de fièvre en début de travail à plus de 38 °C ;
- de chorioamniotite ;
- de bactériurie à Streptocoque B durant la grossesse ;
- d'antécédent d'infection invasive à Streptocoque B chez un précédent enfant ;
- d'infection bactérienne documentée chez le co-jumeau.

Comment confirmer le diagnostic d'IMF ?

Il est indispensable de se donner les moyens de documenter l'IMF, afin de pouvoir adapter au mieux le choix de l'antibiothérapie (spectre le plus étroit) et sa durée. On distingue ainsi les examens biologiques qui serviront à adapter le traitement antibiotique (examens microbiologiques par exemple) de ceux qui serviront, chez l'enfant asymptomatique, à distinguer la population à haut risque d'IMF.

L'hémoculture

Le nouveau-né suspect d'infection doit avoir une hémoculture (dont le volume doit être de 1 ml au minimum, 2 ml dans l'idéal). Les difficultés d'interprétation des résultats en cas de contamination par un germe environnemental, et le risque de traiter par excès un enfant

non infecté doivent imposer des conditions d'asepsie rigoureuses avant le prélèvement (détersion mécanique au savon, rinçage à l'eau stérile, séchage puis application d'un antiseptique bactéricide de type Dakin®, Biseptine® ou chlorhexidine alcoolisée.)

La ponction lombaire

La réalisation d'une ponction lombaire est nécessaire en cas de symptômes évocateurs de méningite (convulsions, hypotonie, fièvre) mais aussi en cas de sepsis (risque de franchissement de la barrière hémato-méningée en cas de bactériémie), lorsque l'état hémodynamique de l'enfant est compatible avec le geste, à réaliser en décubitus latéral dans tous les cas.

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU)

L'ECBU n'est pas nécessaire dans ce contexte, les cas d'infections urinaires survenant dans la première semaine de vie étant exceptionnels.

Le liquide gastrique et les autres prélèvements périphériques

L'examen direct suivi de la mise en culture du liquide gastrique est recommandé par l'ANAES depuis 2002 en France. Si la valeur diagnostique de l'examen direct est aujourd'hui remise en cause (coloration de Gram délicate, résultats parfois discordants avec la culture), la plupart des équipes utilisent les résultats de la culture pour adapter le traitement antibiotique probabiliste. Cette recommandation ANAES 2002 fait toutefois aujourd'hui l'objet de réflexions parmi les néonatologistes, compte tenu de la faible valeur diagnostique de cet examen, dont l'utilisation n'est plus recommandée dans le reste du monde. Les autres prélèvements périphériques (oreilles, ombilic, peau) ne devraient plus être pratiqués, seule la culture du placenta reste indiquée en cas de suspicion de listériose, ou de sepsis maternel (risque d'IMF par voie hématogène). Des travaux d'actualisation des recommandations ANAES 2002 sont en cours.

La radiographie de thorax

Une radiographie de thorax est indiquée en cas de symptomatologie respiratoire.

Les marqueurs inflammatoires

Compte tenu de la sensibilité médiocre des hémocultures dans ce contexte, il est d'usage de s'aider de marqueurs indirects de l'infection afin de d'identifier au mieux les nouveau-nés à haut risque d'IMF, et de ne réserver les indications d'ATB qu'à cette seule population.

La numération formule sanguine

La numération formule sanguine (NFS), marqueur le plus ancien, est réputée comme peu discriminante. Une hyperleucocytose $> 25\,000/mm^3$ ou $<$ à $5000/mm^3$ est habituellement suspecte d'IMF, de même que la forte proportion de formes jeunes (FJ/GB $>$ 15–20 %). L'existence d'une thrombopénie, souvent tardive est également en faveur d'une IMF.

La protéine C réactive

La CRP est le marqueur le plus connu et le plus largement utilisé. Du fait de sa cinétique plutôt lente (pic sérique 24 heures après le début de l'infection), le dosage de la CRP est informatif surtout après la 12e heure de vie. Ainsi, c'est la répétition du dosage 24 ou 36 heures après la naissance qui oriente vers un risque d'IMF chez l'enfant asymptomatique. Toutefois, les recommandations de l'ANAES 2002 mentionnent bien qu'en l'absence d'argument clinique ou bactériologique, une élévation modérée isolée de la CRP n'est pas un critère suffisant pour débuter une antibiothérapie, du fait des faux positifs liés à des causes non infectieuses, mais impose une surveillance de l'enfant.

La procalcitonine

La procalcitonine a longtemps été considérée d'interprétation difficile dans le diagnostic d'IMF du fait de son augmentation physiologique durant les 48 à 72 premières heures de vie. Il a depuis été montré que la PCT dosée au cordon ombilical permettait de s'affranchir de ce pic postnatal et de distinguer les enfants infectés des enfants sains durant les premières heures de vie. Ainsi, en utilisant un seuil pathologique de 0,6 ng/ml, il a été montré sur une cohorte de plus de 2000 nouveau-nés suspects d'IMF que la probabilité d'être infecté était multipliée par 23 en cas de dosage de PCT au cordon positive, et proche de 0 ($<$0,001 %) en cas de dosage négatif. Ainsi, l'information apportée au clinicien par la PCT dosée au cordon en postnatal immédiat est globalement équivalente à celle donnée par la CRP, qui n'est, elle, disponible que 24 ou 36 heures après la naissance.

Quel traitement probabiliste ?

Le traitement probabiliste doit être adapté à l'épidémiologie de chaque centre et tenir compte en particulier de la sensibilité habituelle des bactéries aux antibiotiques (prévalence des bactéries BLSE par exemple). Les deux pathogènes les plus fréquents sont le Streptocoque B et l'*Escherichia coli* (l'*E. coli* de sérotype K1 étant à l'origine de 40 % des cas de septicémies et 80 % des cas de méningites à *E. coli*). La listeria est impliquée dans moins de 1 % des IMF aujourd'hui.

- Chez un nouveau-né stable, en l'absence de signes de gravité (troubles hémodynamiques, neurologiques, détresse respiratoire) le traitement probabiliste de l'IMF consiste en l'association d'amoxicilline et de gentamicine. Le recours à la voie intraveineuse est indispensable. Aucun traitement ne doit être initié par voie orale, compte tenu des particularités de la pharmacocinétique néonatale.
- En cas de signe de gravité en revanche, l'association de céfotaxime et de gentamicine est proposée. L'adjonction d'amoxicilline doit être envisagée lorsqu'une listériose est suspectée (fièvre maternelle par exemple).
- La posologie varie selon l'âge et le poids de l'enfant (tableau 103.1).

La gentamicine est l'aminoside de choix dans le traitement de l'IMF. La posologie et l'espacement des doses peuvent varier suivant les équipes et les références de la littérature. Il est fréquent de proposer ce qui suit :

La posologie unitaire est de 5 mg/kg en intraveineux sur 30 minutes.

Chez l'enfant de petit poids de naissance ou prématuré (< 2 kg) :

- une injection par 48 heures avant 7 jours ;
- une injection par 24–48 heures entre 7 et 28 jours postnatals.

Chez l'enfant de plus de deux kilogrammes :

- une injection par 24 heures avant 7 jours ;
- une injection par 12–24 heures entre 7 et 28 jours postnatals.

Le traitement de doit pas dépasser 48 heures, sauf cas particulier.

Comment adapter le traitement antibiotique ?

Il faut envisager d'interrompre le traitement antibiotique à H36 chez les nouveau-nés traités sur des facteurs de risque ou des arguments cliniques évocateurs d'infection si :

- l'hémoculture est négative ;
- la suspicion clinique initiale n'était pas forte ;
- l'évolution clinique est rassurante sans arguments pour une infection ;
- la valeur de la CRP et sa cinétique sont rassurantes.

Dans les autres cas, il faut adapter le traitement antibiotique aux résultats des cultures microbiologiques et à l'antibiogramme :

- streptocoque B :
  - les infections avec hémoculture positive à Streptocoque B sans localisation secondaire (réalisation systématique d'une ponction lombaire en cas d'hémoculture positive) se traitent par amoxicilline pendant 10 jours,
  - les méningites à Streptocoque B (voir également chapitre 92) se traitent par amoxicilline : 200 mg/kg par jour en trois injections avant sept jours de vie, puis 300 mg/kg par jour en quatre injections après sept jours de vie. Une seconde ponction lombaire à 48 heures est discutée si la réponse clinique au traitement est douteuse, en cas de trouble de conscience ou déficit neurologique. La durée habituelle de traitement des formes non compliquées est de 14 jours, trois à quatre semaines pour les formes compliquées ou avec localisation ostéo-articulaire, quatre semaines au minimum pour les formes avec endocardite ou ventriculite ;
- *E. coli* :
  - les méningites à *E. coli* se traitent par céfotaxime : 200 mg/kg par jour pendant 21 jours au minimum, la durée de traitement étant adaptée selon l'évolution clinique. Une PL de contrôle est systématiquement réalisé à 24–48 heures, ainsi qu'un suivi neurologique attentif,
  - les bactériémies à *E. coli* se traitent par amoxicilline ou céfotaxime selon le résultat de l'antibiogramme, pour une durée de 10 à 14 jours,

Tableau 103.1 Posologies d'amoxicilline et de céfotaxime.

Molécule	Durée d'injection	Dose unitaire	Intervalles			
			< 2 kg		> 2 kg	
			< J7	8–28 j	< J7	8–28 j
Amoxicilline	20 minutes	50 mg/kg	12 h	8 h	8 h	6 h
Céfotaxime		50 mg/kg	12 h	8 h	8 h	6 h

Certains recommandent 75 mg/kg/6 h d'amoxicilline en cas de méningite à streptocoque B.

– le traitement des infections à *E. coli* BLSE repose sur l'association du meropénem (20–40 mg/kg par huit heures injecté en intraveineux sur 60 minutes au moins) et l'amikacine (30–35 mg/kg par injection, espacées de 24–48 heures selon l'âge gestationnel). L'avis d'un spécialiste en infectiologie est souhaitable.

Pour en savoir plus

American Academy of Paediatrics. Group B Streptococcal infections. In : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlon DW, Long SS, editors. Red Book : 2012 Report of the Committee on Infection Diseases. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2012. p. 680.

Committee on Infectious Diseases ; Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement – Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. Pediatrics 2011 ; 128 : 611–6.

Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, ANAES. 2002. Editor, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos-_inn-_mel_2006.pdf.

http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2011-afssaps_SPILF-MAP_Aminosides_Argumentaire.pdf.

Joram N, Muller JB, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections : a 4-year university hospital cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 ; 30 : 1005–13.

NICE Clinical Guideline 149 : Antibiotics for early-onset neonatal infection. 2012. https://www.nice.org.uk/guidance/cg149.

Chapitre 104

Infections nosocomiales

J. Tricoire

PLAN DU CHAPITRE

Les infections nosocomiales (IN) sont un véritable enjeu de santé publique. Elles sont source de morbidité et de mortalité dans les populations fragilisées. Elles augmentent les dépenses de santé par la prolongation de l'hospitalisation et l'accroissement des mesures thérapeutiques qu'elles engendrent.

Les nouveau-nés, et plus particulièrement les prématurés, sont plus exposés aux infections nosocomiales par l'immaturité du système immunitaire et l'agressivité des techniques de prise en charge propres à la prématurité.

La lutte contre les IN s'appuie sur les comités de lutte contre les IN dans chaque établissement de santé, les centres interrégionaux de coordination de la lutte contre les IN (CClin) et les antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (ARlin). Les CClin et ARlin constituent des structures d'expertise performantes visant la sécurité des patients.

Les définitions des IN

Le caractère nosocomial des infections hospitalières se définit par toute infection mise en évidence à l'hôpital et qui n'était ni présente, ni en incubation à l'admission du patient. Le délai est variable suivant l'agent pathogène : 48 heures pour une bactérie et quatre à cinq jours pour un virus respiratoire ou digestif.

Les définitions varient selon les pathologies observées (tableau 104.1).

Les infections liées aux cathéters veineux centraux (CVC)

Depuis 2007, la plupart des unités de réanimation et soins intensifs de néonatologie en France participent à au réseau NEOCAT (CClin Paris Nord) ayant pour objectifs de mesurer l'incidence des bactériémies nosocomiales liées aux CVC, leur densité d'incidence pour 1000 jours de cathéter et de décrire les facteurs de risque. L'étude inclut de façon prospective tous les nouveau-nés (moins de 28 jours de vie) lors de la pose d'un CVC quels que soient la pathologie et le motif de la pose.

La dernière analyse réalisée par Néocat est celle de 2012. L'âge gestationnel médian était de 32 SA et 12 % des nouveau-nés avaient moins de 28 SA ; 25 % avaient un poids de

Tableau 104.1 Définitions des infections nosocomiales.

Site de l'infection nosocomiale	Preuve bactériologique
Septicémie avec un germe pathogène	Une hémoculture positive
Septicémie avec un germe commensal de la peau	**Une hémoculture positive** suffit **si** l'enfant est porteur d'un cathéter veineux central (CVC). **Deux hémocultures positives si** l'enfant n'a pas de CVC. **Et , dans tous les cas,** pour un enfant âgé de moins de 12 mois, un signe clinique : (hyperthermie > 38 °C, hypothermie < 37 °C, apnée, bradycardie).
Pneumopathie nosocomiale	**Argument radiologique** : présence d'une ou plusieurs opacités parenchymateuses anormales récentes et évolutives. **Arguments cliniques** : association de signes respiratoires, aggravation en 48 heures des signes cliniques et/ou gazométriques et/ou des besoins de ventilation mécanique et de signes inflammatoires, hyperthermie > 38 °C et/ou élévation de la CRP à trois fois la normale et/ou hyperleucocytose. **Argument thérapeutique** : antibiothérapie maintenue plus de quatre jours pour suspicion de pneumopathie.
Infection urinaire nosocomiale	Ne sont pris en compte que les enfants sondés ou ayant eu une sonde urinaire dans les sept jours précédents. Le diagnostic d'infection urinaire est retenu sur un examen cytobactériologique des urines positif de plus de 10^5 colonies et la culture comporte au maximum deux germes.
Gastroentérite nosocomiale	Installation d'une diarrhée (selles liquides de plus de 12 heures), absente à l'admission avec ou sans vomissements ou fièvre et après avoir éliminé les causes non infectieuses.
Infection associée aux cathéters veineux centraux	Les infections sur cathéters sont prises en compte lorsque les cathéters sont placés moins de 24 heures avant l'admission du nouveau-né dans le service concerné.

naissance de moins de 1170 g. La durée moyenne d'hospitalisation était de 22 jours.

Concernant les cathéters veineux ombilicaux, la durée médiane était de quatre jours, 66 bactériémies liées au cathéter sur 2474 cathéters posés ont été documentées, soit une incidence de 2,7 % et une densité d'incidence de 5,9 pour 1000 jours de cathéter.

Pour les autres cathéters veineux centraux, la durée médiane était de 13 jours, 333 bactériémies sur 2226 cathéters soit une incidence de 15 % et une densité d'incidence de 11,1 pour 1000 jours de cathéter.

Les facteurs de risque étaient un **poids de naissance inférieur à 1500 g**, une **détresse respiratoire initiale**, l'utilisation d'un **antiacide**, l'utilisation de **lipides** dans les solutés de nutrition parentérale.

Le staphylocoque à coagulase négative était retrouvé dans 80 % des cas parmi les micro-organismes isolés des hémocultures, suivi du staphylocoque doré et des entérobactéries. Deux entérobactéries productrices de beta-lactamase à spectre élargi (BLSE) ont été retrouvées, une sur un cathéter veineux ombilical *(E. coli)* et une sur un cathéter veineux central (*Klebsiella pneumoniae*). Deux cas de bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* et cinq cas de champignons sur CVC ont été répertoriés.

Des protocoles de soins émanant des CClin ont permis de limiter les infections sur cathéters et concernent les pratiques d'insertion avec les différentes phases de désinfection, le maniement des cathéters, la perfusion de soluté préparée préférentiellement sous hotte à flux laminaire, les précautions à suivre lors des changements des lignes de perfusion, la surveillance permanente du bon fonctionnement des cathéters, la réfection des pansements en tenue stérile (voir également chapitres 4 et 62).

À noter également la possibilité d'infections survenant en dehors de tout cathéter central chez des nouveau-nés alimentés par voie entérale, ayant en complément une alimentation parentérale sur cathéter périphérique. Peu d'études ont été réalisées, mais il s'agit d'une entité qu'il ne faut pas négliger.

Les infections virales saisonnières

Les infections virales respiratoires d'origine nosocomiale sont retrouvées pendant la période hivernale et peuvent décompenser des états respiratoires fragiles, notamment en cours de sevrage de CPAP. Les virus les plus souvent retrouvés sont les Adénovirus, le VRS et le virus de la grippe.

On peut également retrouver des virus entéropathogènes tels le rotavirus, ou d'autres tels les entérovirus et le virus de l'hépatite A. Les enfants infectés doivent être isolés et les règles d'hygiène proposées par le CClin appliquées.

La prévention des infections virales saisonnières en néonatologie est indispensable : accès à l'unité aux parents exclusivement, accès à la fratrie après évaluation médicale de non contagiosité, port de masque en cas de suspicion d'une infection virale chez un parent ou un soignant, mise à jour des vaccinations chez les soignants et les parents (en particulier vaccins contre la coqueluche et la grippe). La prévention de la bronchiolite à VRS dans la population des enfants nés prématurés est réalisée durant toute la période épidémique d'octobre à mars-avril par des injections intramusculaires mensuelles d'anticorps monoclonaux. Il a même été discuté de débuter la sérovaccination lors de l'hospitalisation, en cas de période épidémique.

Conclusion

Les infections nosocomiales constituent un problème majeur de santé publique avec des conséquences graves sur le plan économique et juridique et les grands prématurés y sont particulièrement soumis du fait de leur grande vulnérabilité. Les principales mesures préconisées consistent à renforcer la prévention des infections associées aux cathéters, à réduire la transmission croisée des germes multi-résistants et à limiter leur apparition en contrôlant la pression de sélection par les antibiotiques.

Pour en savoir plus

Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stronati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units : what we do not know. Am J Infect Contrl 2013; 41 : 854–6.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16 : 128–40.

Lepainteur M, Desroches M, Bourrel AS, et al. Role of central venous catheter in bloodstream infections caused by coagulase-negative staphylococci in very preterm neonates. Pediatr Infect Dis J 2013; 32 : 622–8.

Réseau de surveillance Néocat : http://www.cclinparisnord.org/NEOCAT/neocat.html.

Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Antisepsie de la peau saine pour la mise en place de cathéters vasculaires, la réalisation d'actes chirurgicaux et les soins du cordon chez le nouveau-né âgé de moins de 30 jours et le prématuré. Janvier 2011. http://www.sf2h.net.

Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. Hygiènes septembre 2010; XVIII (4).

Taylor JE, McDonald SJ, Tan K. A survey of central venous catheter practices in Australian and New Zealand tertiary neonatal units. Aust Crit Care 2014; 27 : 36–42.

Chapitre 105

Prélèvements bactériologiques en réanimation néonatale

J.-P. Rasigade

PLAN DU CHAPITRE

Les examens à visée bactériologique étayent le diagnostic d'infection et permettent le cas échéant de cibler l'antibiothérapie en fonction du pathogène isolé et de son profil de résistance (antibiogramme). Les caractéristiques physiologiques et épidémiologiques propres aux infections chez le nouveau-né de réanimation doivent être prises en compte lors de la réalisation du prélèvement et de sa prise en charge bactériologique.

L'infection néonatale précoce et tardive

Sur le plan épidémiologique et physiopathologique, il est important de distinguer l'infection néonatale précoce (*early-onset sepsis*), survenant avant 72 heures de vie (voir chapitre 103), de l'infection tardive (*late-onset sepsis*). L'infection précoce résulte le plus fréquemment d'une transmission materno-fœtale ou périnatale ; les principaux pathogènes sont d'origine maternelle, dont *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli* (tableau 105.1). L'infection tardive est majoritairement nosocomiale et le plus souvent causée par des bactéries transmises depuis l'environnement ou le personnel soignant. Les staphylocoques à coagulase négative, très fréquemment résistants à la méticilline, sont la première cause d'infection tardive. Les hémocultures et l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR), lorsqu'elle est possible, sont les examens de choix devant une suspicion d'infection précoce ou tardive. Face à une suspicion d'infection précoce, des prélèvements périnatals sont également réalisés pour estimer l'état de colonisation bactérienne du liquide amniotique et du placenta. Une vue schématique de la démarche du diagnostic bactériologique est présentée dans la figure 105.1.

Les prélèvements périnatals

Les prélèvements périnatals concernent le placenta, le liquide gastrique et les sites superficiels. Il est conseillé, lors de l'identification des prélèvements de l'enfant, de transmettre également au laboratoire l'état civil de la mère de façon que les résultats bactériologiques puissent être facilement mis en relation et interprétés conjointement.

La placento-culture

Le prélèvement de placenta est indiqué face à une suspicion d'infection hématogène dont la listériose néonatale précoce et/ou lorsque la mère est fébrile. Les résultats de placento-culture dans ce cas doivent être interprétés en fonction de ceux des hémocultures maternelles. Le prélèvement est réalisé en salle de travail et consiste en un carottage de 1 cm^2 de surface du placenta sur toute son épaisseur, centré sur les lésions abcédées si celles-ci sont visibles (listériose) ou, à défaut, près de l'insertion du cordon. Le prélèvement est transmis rapidement au laboratoire dans un poudrier stérile. La conservation se fait à + 4 °C. Pour la réalisation d'un examen direct, deux frottis placentaires sont réalisés, l'un sur la face maternelle, l'autre sur la face fœtale. Pour chaque frottis, le bord étroit d'une lame porte-objet est utilisé pour racler la surface placentaire et le produit de raclage est étalé sur une seconde lame et séché à l'air libre.

Tableau 105.1 Principales bactéries à haut risque infectieux pour le nouveau-né.

Bactéries impliquées dans les infections hématogènes materno-fœtales
Listeri monocytogenes Entérobactéries
Bactéries responsables de méningites néonatales
Streptococcus agalactiae sérotype III/CC17 *Escherichia coli* sérotype K1
Autres bactéries
Bactéries anaérobies dont *Bacteroïdes* spp. *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes* et autres streptocoques β-hémolytiques *Haemophilus influenzae* *Enterococcus* spp. et streptocoques du groupe D

Le prélèvement de liquide gastrique

Le liquide gastrique prélevé immédiatement après l'accouchement est le reflet du liquide amniotique. Quelques millilitres sont recueillis à l'aide d'une sonde gastrique dans un poudrier stérile et acheminés rapidement au laboratoire.

Les prélèvements périphériques

Ces prélèvements sont effectués par écouvillonnage de la peau ou des cavités naturelles (conduit auditif externe, bouche, yeux, narines, ombilic, anus). Il est recommandé d'associer un prélèvement du conduit auditif externe et un autre site au choix du praticien.

Les indications des prélèvements périnatals

Les prélèvements périnatals sont indiqués devant toute suspicion d'infection néonatale (voir chapitre 103).

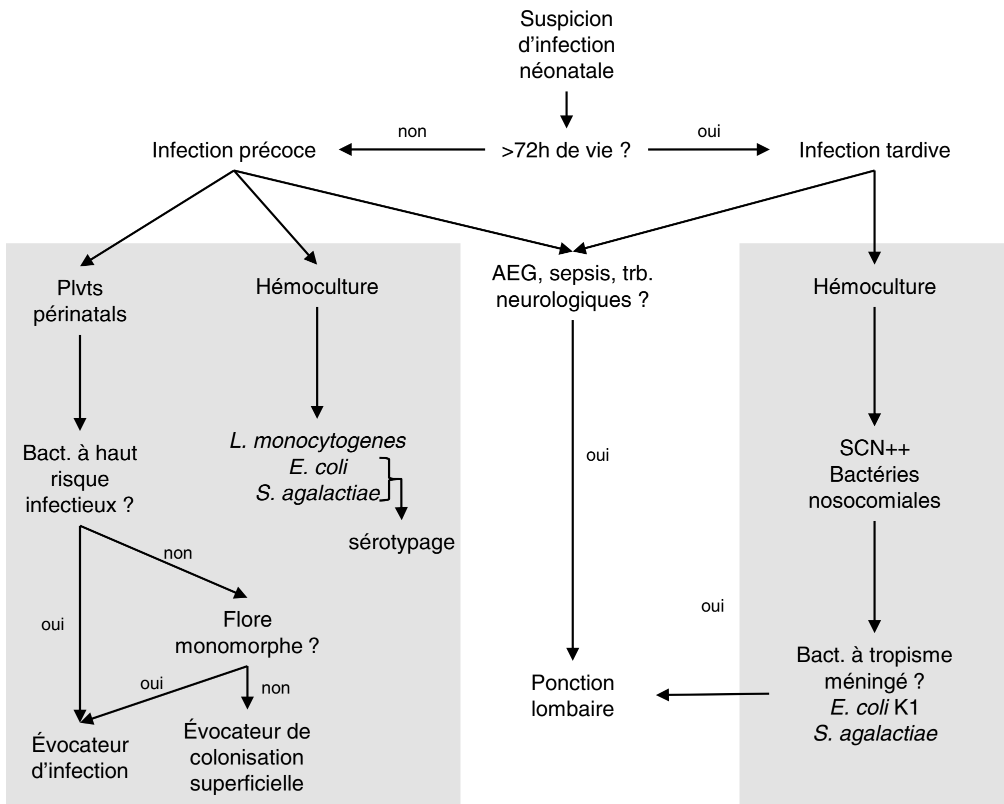


Figure 105.1

Diagnostic bactériologique d'une infection néonatale précoce ou tardive.
AEG : altération de l'état général ; SCN, staphylocoque à coagulase négative.

L'interprétation des résultats

La présence d'une flore bactérienne monomorphe à l'examen direct des frottis placentaires et du liquide gastrique est évocatrice d'infection. De même, après examen des cultures, un caractère monomorphe des bactéries ayant cultivé est à haut risque infectieux alors qu'une flore polymorphe, surtout lorsqu'elle comprend des bactéries commensales de la région périnéo-vaginale comme *Lactobacillus* spp. et les corynébactéries, évoque une colonisation.

Il est important de noter que les résultats des prélèvements périphériques et du liquide gastrique reflètent l'état de colonisation du nouveau-né et n'établissent pas à eux seuls le diagnostic d'infection. Cependant, lorsque ce diagnostic est établi sur une base clinico-biologique, une bactérie isolée en culture pure dans les prélèvements périnatals est très probablement l'agent étiologique de l'infection, tout particulièrement lorsque cette bactérie est à haut risque infectieux.

Les hémocultures

Les hémocultures permettent de documenter l'infection néonatale, qu'elle soit précoce ou tardive, en objectivant une bactériémie. Leur prélèvement et leur interprétation chez le nouveau-né présentent plusieurs particularités par rapport aux patients adultes.

Les conditions de réalisation

L'hémoculture est prélevée sur une veine périphérique ou sur le cathéter central. Les conditions de désinfection, dans le cadre d'hémocultures réalisées face à une suspicion d'infection nosocomiale tardive, revêtent un caractère particulièrement important, pour limiter autant que possible le risque de contamination par la flore cutanée dont les staphylocoques à coagulase négative (SCN). En effet, ces bactéries sont à la fois la première cause de contamination mais également d'infection tardive vraie en réanimation néonatale. Chez le patient adulte, la multiplication des flacons et séries de flacons d'hémoculture permet d'interpréter la probabilité d'une bactériémie vraie à SCN en fonction du nombre de séries positives. Cette interprétation est rarement possible chez le nouveau-né du fait que l'hémoculture est le plus souvent unique, aussi la contribution au diagnostic d'un résultat positif à SCN dépend-elle fortement de la qualité des conditions de prélèvement.

Quel volume prélever ?

Un volume de sang d'au moins un millilitre est recommandé. Lorsque des antibiotiques ont été administrés, soit au nouveau-né, soit à la mère en per-partum, il est souhaitable d'augmenter ce volume à deux millilitres. Inversement, un volume inférieur à un demi-millilitre diminue les chances de détection d'une bactériémie ; bien qu'une telle hémoculture soit considérée comme non-conforme, elle n'est pas refusée par le laboratoire. De façon générale, le choix du volume prélevé et du nombre de flacons (généralement un seul) résulte d'un compromis entre la recherche de sensibilité et le risque de déplétion sanguine, en particulier chez le grand prématuré.

Il est important de noter que l'impact du volume de sang sur la sensibilité des hémocultures a été principalement montré chez les patients adultes. En particulier, la charge bactérienne (nombre de bactéries par volume de sang) est plus élevée chez le nouveau-né que chez l'adulte et diminue avec l'âge, ce qui augmente les chances de détection d'une bactériémie malgré le faible volume prélevé. Il est possible d'adapter ce volume en fonction du poids de l'enfant (tableau 105.2).

Lorsqu'un seul flacon d'hémoculture est prélevé, il est recommandé d'utiliser un bouillon de culture permettant la croissance des bactéries aérobies et anaérobies facultatives, ce qui est le cas des flacons d'hémoculture dits « pédiatriques » pour appareillage automatisé. Ces flacons présentent également un ratio volume de sang/volume de bouillon adapté aux faibles volumes prélevés chez l'enfant ; l'intérêt de cette adaptation du volume en termes de sensibilité n'a cependant pas été évalué. Lorsqu'une infection à bactérie anaérobie stricte est suspectée, notamment en cas d'infection à point de départ digestif, un gain de sensibilité peut être obtenu en prélevant un second flacon d'hémoculture dit « anaérobie ».

Le transport, la conservation et l'incubation

Les flacons d'hémoculture doivent être transmis rapidement au laboratoire. Lorsque la prise en charge immédiate du prélèvement n'est pas réalisable (fermeture de nuit, délai avant transport), les flacons doivent être conservés à température ambiante. En effet, une incubation prolongée à 37 °C avant introduction du flacon dans les automates d'incubation-lecture peut induire en erreur les algorithmes de détection de la croissance bactérienne et présenter un risque de fausse négativité.

Tableau 105.2 Adaptation du volume prélevé pour hémoculture en fonction du poids de l'enfant.

Poids de l'enfant	Volume prélevé	Pourcentage de volémie soustraite
Moins de 1 kg	0,5 à 2,0 ml	4,0 %
Entre 1 et 2 kg	1,5 à 4,5 ml	4,5 %
Plus de 2 kg	3,0 à 6,0 ml	3,0 %

L'interprétation des résultats

Le diagnostic de bactériémie est certain lorsqu'une hémoculture isole une bactérie à haut risque infectieux (dont les bacilles à Gram négatif et *Staphylococcus aureus*) ne faisant pas partie des contaminants fréquents. De façon générale, toute bactérie isolée d'hémoculture chez un nouveau-né fait l'objet d'une identification à l'espèce et d'un antibiogramme. Pour *Escherichia coli* et *Streptococcus agalactiae*, un complément d'identification est recommandé pour identifier les pathovars à tropisme méningé E. coli sérotype K1 et *S. agalactiae* sérotype III ou CC17, responsables d'au moins 80 % des méningites néonatales. L'identification d'un de ces pathovars peut aider à évaluer le risque de méningite associée à la bactériémie et à poser une indication de ponction lombaire.

L'interprétation d'une culture positive à SCN est plus délicate car elle peut refléter, comme évoqué précédemment, une contamination par la flore cutanée lors du prélèvement. L'ensemble des données clinico-biologiques doit être considéré dans ce cas pour confirmer ou non le diagnostic d'infection.

L'examen du liquide céphalorachidien

Les indications

Les indications de la ponction lombaire (PL) varient en fonction du caractère précoce ou tardif de l'infection suspectée. Chez le nouveau-né de moins de 72 heures de vie, la PL est réalisée, lorsque l'état de l'enfant le permet, devant une altération de l'état général sans cause évidente, des signes de sepsis et/ou des signes cliniques neurologiques. Après 72 heures de vie, la PL est réalisée en cas d'hémoculture positive, surtout lorsque la bactérie isolée possède un tropisme méningé (*E. coli* K1 et *S. agalactiae* sérotype III). En cas de méningite, une PL de contrôle à 48 heures de traitement permet de documenter la stérilisation du liquide céphalorachidien (LCR) et l'évaluation des paramètres cytochimiques.

Les conditions de transport

Le prélèvement est acheminé en urgence au laboratoire. Les laboratoires qui desservent une unité de réanimation néonatale sont en mesure de prendre en charge l'examen direct (sans nécessairement la réalisation d'une coloration de Gram) et l'ensemencement 24 heures sur 24.

Les recherches spécifiques

Il n'est pas rare qu'une imprégnation antibiotique soit présente lors de la réalisation d'une PL. Le risque est élevé que d'éventuelles bactéries ne soient plus cultivables, auquel cas des méthodes alternatives à la culture peuvent être réalisées. Ces méthodes comprennent la recherche dans le LCR d'antigènes solubles d'*E. coli* K1 et de *S. agalactiae*, qui peut être réalisée en urgence, et la mise en évidence d'ADN bactérien à l'aide de PCR spécifiques pour ces mêmes pathogènes ou de PCR pan-bactérienne 16S (communément désignée PCR universelle) suivie de séquençage. Le délai de réponse pour ces PCR est généralement plus long, de l'ordre de quelques heures pour les PCR spécifiques et de plusieurs jours pour la PCR 16S.

L'interprétation des résultats

Les nombres de leucocytes dans le LCR chez un nouveau-né non infecté se situe entre zéro et 50/mm^3 (voir aussi chapitre 101). Environ 90 % des LCR de nouveau-nés non infectés ne contiennent aucun polynucléaire neutrophile. Le rapport glycorachie-glycémie est environ de 0,5. Comme chez l'adulte, une méningite bactérienne s'accompagne d'une augmentation du nombre de leucocytes et de la protéinorachie, et d'une baisse du rapport glycorachie-glycémie. Toute bactérie ayant cultivé est identifiée à l'espèce et fait l'objet d'un antibiogramme.

L'examen cyto-bactériologique des urines

L'infection du tractus urinaire chez le nouveau-né de moins de 72 heures de vie est rare, et les bactéries retrouvées dans un éventuel ECBU reflètent plus souvent une colonisation superficielle ou l'excrétion d'un pathogène responsable de bactériémie. L'ECBU avant 72 heures n'est donc généralement pas recommandé. Les antigènes urinaires de *S. agalactiae* peuvent être recherchés après concentration des urines comme signes indirects de bactériémie, mais le bénéfice de ce test reste limité.

Après 72 heures de vie, l'ECBU peut être indiqué devant une suspicion d'infection urinaire ou dans le bilan étiologique d'un état septique non documenté. Le prélèvement nécessite l'emploi de poches adhérentes adaptées au poids de l'enfant. Les conditions de désinfection lors de la pose de la poche doivent être strictes ; si le volume d'urine recueilli après 30 minutes est insuffisant, il est conseillé de changer la poche pour limiter le risque de contamination de prélèvement de la flore périnéale.

Pour en savoir plus

Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. URL http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos-_inn-_mel_2006.pdf.

Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures : how to obtain, process, report, and interpret. Clin Microbiol Infect 2013 ; 19 : 513–20.

Quentin R. Prélèvements chez le nouveau-né. In : Denis F, Ploy MC, Martin C, Bingen E, Quentin R, editors. Bactériologie médicale - Techniques usuelles. 2e édition Paris : Elsevier Masson ; 2011. p. 255–64.

Rasigade JP, Bensaid M, Butin M, Picaud JC, Laurent F. Management of late-onset sepsis due to coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care units. Arch Pediatr 2013 ; 20(9) : 1028–33.

Saito T, Iinuma Y, Takakura S, et al. Delayed insertion of blood culture bottles into automated continuously monitoring blood culture systems increases the time from blood culture sample collection to the detection of microorganisms in bacteremic patients. J Infect Chemother 2009 ; 15 : 49–53.

Société Française de Microbiologie. Diagnostic des bactériémies et des fongémies - Hémocultures. In : REMIC : Société Française de Microbiologie. 4e édition 2010 ; p. 55–63.

Société Française de Microbiologie. Examen microbiologique des prélèvements périnatals. In : REMIC : Société Française de Microbiologie. 4e édition 2010. p. 179–84.

Chapitre 106

Infections néonatales à germes atypiques

C. Casper

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le *Chlamydia trachomatis* (CT) et les mycoplasmes sont des micro-organismes fréquemment isolés au niveau de l'appareil génital. Ces bactéries, qui ont en commun d'être des germes à développement intracellulaire (germes atypiques), sont souvent comparées, voire confondues. La transmission materno-fœtale périnatale peut occasionner des infections graves.

L'infection néonatale à *Chlamydia trachomatis* (CT)

Le CT peut infecter le nouveau-né au moment de la naissance, quelque soit le mode d'accouchement, mais les signes cliniques n'apparaissent que plusieurs jours ou semaines après l'accouchement (trois semaines à six mois) manifestant :

- une conjonctivite, uni ou bilatérale, apparaissant le plus souvent entre 5 à 14 jours après la naissance (risque de 20 % à 50 %), avec un risque d'apparition d'une kératite ou d'une cicatrice conjonctivale ;
- une pneumopathie, avec évolution possible vers la dysplasie broncho-pulmonaire (risque de 10 % à 15 %).

Le diagnostic des infections à CT est devenu facile et fiable depuis l'apparition des méthodes de biologie moléculaire (techniques d'amplification type PCR, TMA…). Le diagnostic est confirmé par prélèvement au niveau conjonctival et/ou nasopharyngé. La culture n'est plus effectuée à visée diagnostique. La sérologie CT avec présence d'IgM peut être contributive.

Le traitement est fondé sur l'érythromycine par voie orale (12,5 mg/kg par dose 4 fois par jour) ou intraveineuse (5 à 10 mg/kg par dose intraveineuse sur 60 minutes 4 fois par jour), si la voie entérale n'est pas possible, pendant 10 à 14 jours. À noter que la voie intraveineuse peut occasionner des troubles du rythme, justifiant une surveillance cardiorespiratoire étroite. Un collyre à la rifamycine peut être associé en cas de conjonctivite. Un dépistage parental de l'infection doit être proposé.

La prévention s'appuie sur le dépistage en cas de facteur de risque (15 à 25 ans chez les sujets sexuellement actifs). Chez le nouveau-né, la prévention des infections conjonctivales conduit à recommander une prophylaxie ciblée par collyre rifamycine chez les nouveau-nés dont un des parents présente des facteurs de risque et/ou antécédent d'infection sexuellement transmissible.

L'infection néonatale à mycoplasmes

Les mycoplasmes sont de très petites bactéries sans paroi rigide ayant des caractéristiques proches de celles de CT. Ils sont fréquemment isolés au niveau génital, en particulier chez la femme (*Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*) et font partie de la flore génitale commensale.

La transmission materno-fœtale se fait pas voie ascendante, par voie transplacentaire ou par voie périnatale pendant l'accouchement. L'infection in utero peut provoquer une chorioamniotite et une pneumopathie congénitale. Le taux de transmission est inversement proportionnel à l'âge gestationnel. L'incidence de cette infection est probablement sous-estimée en néonatologie puisqu'elle n'est pas isolée par les prélèvements bactériologiques standards.

Le nouveau-né, surtout prématuré peut présenter :

- une pneumopathie sévère mais non spécifique. Une hyperleucocytose importante à polynucléaires neutrophiles est évocatrice ;
- une infection focale : une méningite ou méningo-encéphalite, adénite, abcès du scalp, abcès du cerveau ;
- une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) : la colonisation à *Ureaplasma urealyticum-Mycoplasma hominis* est un facteur de risque incriminé, mais à ce jour, le traitement chez les enfants prématurés colonisés n'a pas fait la preuve de son efficacité pour prévenir la DBP. Cependant, la découverte d'une colonisation au cours d'une détérioration respiratoire secondaire chez un enfant justifie la mise en place d'un traitement antibiotique.

Le diagnostic est fait par culture sur milieu spécial ou par biologie moléculaire.

Le traitement fait appel à l'érythromycine per os ou en intraveineuse, selon les mêmes modalités que pour le CT ou à d'autres macrolides (antibiogramme à vérifier).

Il n'y a pas de mesures de prévention en cours de grossesse.

Pour en savoir plus

AFSSAPS. Prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né. Mise au point Novembre 2010.

Aujard Y, Maury L, Doit C, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns : personal data and review of the literature. Archives de pédiatrie 12 2005 ; S 12–8.

Judlin P. Chlamydiae et mycoplasmes, dépistage… Et après ? CNGOF ; 2007.

Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens. Clin Microbiol Rev 2005 ; 18 : 757–89.

Workowski KA, Berman S. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. MMWR Recom Rep 2010 ; 59(RR-12) : 1–110.

Chapitre 107

Viroses graves du nouveau-né

C. Casper, M. Bénard, A. Berrebi

PLAN DU CHAPITRE

Les entéroviroses

Les agents infectieux

Les entérovirus sont de petits virus à ARN avec plus de 90 espèces (coxsackie, echovirus, poliovirus…). L'échovirus 11 et les coxsackievirus B (sauf le type 6) sont le plus souvent en cause chez le nouveau-né. La transmission est orofécale, essentiellement par l'eau et l'alimentation, mais peut aussi être aérienne. Les entéroviroses surviennent de façon épidémique, surtout durant l'été et l'automne. Le temps d'incubation est de 7 à 14 jours. Les symptômes chez la femme enceinte ne sont pas différents de ceux de l'adulte sain et sont peu caractéristiques (fièvre, mal de gorge, douleurs musculaires).

La transmission materno-fœtale et l'infection néonatale

Le virus transmis en fin de grossesse, pendant l'accouchement ou en post-partum immédiat donne un tableau clinique grave chez le nouveau-né. Les effets du virus sur le fœtus durant la grossesse sont mal connus.

Les symptômes sont :

- une fièvre isolée ;
- un choc septique avec parfois une myocardite ;
- une hépatite ;
- une pneumonie ;
- une méningo-encéphalite.

Un tableau de sepsis néonatal sans germe retrouvé doit faire évoquer une entérovirose.

Le diagnostic est fait par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dans les selles (salive, vésicule cutanée, urine sont également possibles), le LCR et le sérum. La sérologie maternelle peut compléter le bilan pour rechercher une infection récente.

Le traitement et le pronostic

Il n'existe pas de traitement ayant l'AMM chez le nouveau-né. Le **pleconaril** est utilisé au cas par cas dans les infections sévères. Des **immunoglobulines intraveineuses** polyvalentes (750 mg/kg) ont également été administrées au nouveau-né dans les deux premières semaines de vie.

La guérison est sans séquelles, mais la mortalité n'est pas négligeable. L'allaitement peut être poursuivi.

Une bonne hygiène des mains et un isolement du patient sont les méthodes de prévention préconisées. Il n'y a pas de vaccin disponible.

Le parvovirus B19

Le virus

Le parvovirus B19 est un petit virus à ADN non enveloppé et à réservoir strictement humain. La transmission se fait par voie aérienne, de façon endémique et épidémique. L'immunité acquise est protectrice. Les symptômes sont peu fréquents et apparaissent après un temps d'incubation de trois semaines. La contagiosité est particulièrement élevée quelques jours avant les symptômes. Chez l'enfant, le symptôme le plus décrit est un érythème (mégalérythème épidémique ou cinquième maladie). Les arthralgies sont courantes chez l'adulte et peuvent persister pendant des mois. Les sujets immunodéprimés peuvent développer une symptomatologie sévère (toxicité médullaire). Le diagnostic est fondé sur la sérologie et la PCR dans le sang.

La transmission materno-fœtale et l'infection fœtale et/ou néonatale

La primo-infection survient dans un à 13 % des grossesses. La transmission transplacentaire est évaluée de 10 à 30 %.

Les symptômes peuvent débuter chez le fœtus de 2 à 12 semaines après la primo-infection maternelle. Les cellules cibles sont essentiellement les précurseurs érythrocytaires et les cellules myocardiques. L'infection fœtale peut donc conduire à :

- une fausse couche (2 à 9 %) au premier trimestre ;
- une anasarque (15 %) avec une anémie profonde, débutant souvent au deuxième trimestre lorsque l'érythropoïèse est très active. L'évolution peut être le décès in utero (10–15 %) mais la régression spontanée de l'anasarque survient le plus souvent (35 %). Un suivi attentif de la grossesse est indispensable (mesure de la vélocité de l'artère cérébrale moyenne) car la transfusion in utero augmente les chances de survie. Les nouveau-nés survivants n'ont pas de séquelles, mais ceci a été peu étudié ;
- un érythème cutané, une thrombopénie ou une myocardite lors d'une transmission pendant le troisième trimestre. L'anasarque n'est pas décrit au cours du troisième trimestre.

Le diagnostic est possible in utero avec une sérologie maternelle (IgG et IgM positives). Si la mère est IgM négative au moment des signes d'anasarque, il n'y a pas de lien avec une infection à parvovirus B19. L'infection fœtale est authentifiée par PCR sur liquide amniotique ou sur ponction du sang fœtal, permettant également la mesure de l'hémoglobine fœtale.

Chez le nouveau-né, la PCR au niveau du sang permet le diagnostic, alors que la sérologie est peu spécifique.

Le traitement et le pronostic

Il n'y a pas de traitement antiviral durant la grossesse ou chez le nouveau-né. La prévention de l'infection est fondée sur une bonne hygiène des mains. Il n'y a pas de vaccin disponible. L'allaitement est possible.

Les virus des hépatites

L'hépatite A

Il s'agit d'un virus à ARN appartenant à la famille des picornavirus. Il s'agit d'un virus ubiquitaire, à transmission orofécale.

Chez l'adulte et la femme enceinte, la période d'incubation est de deux à six semaines, avec une contagiosité importante durant les deux semaines qui précèdent les symptômes. L'adulte peut présenter un ictère ou une fièvre. Le risque d'une hépatite fulminante est de 1/10 000. Il n'y a pas de forme chronique.

La transmission materno-fœtale a lieu surtout pendant l'accouchement, si l'infection maternelle débute deux à trois semaines avant l'accouchement. L'infection chez la femme enceinte augmente le risque de prématurité. L'infection néonatale est souvent asymptomatique, rarement sous forme d'une hépatite aiguë. La prévention en période épidémique repose sur une bonne hygiène des mains. Le vaccin disponible n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou chez le nouveau-né. L'allaitement est possible.

L'hépatite E

Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN appartenant à la famille des togavirus, endémique en Asie du Sud-Est, au Moyen-Orient, et en Afrique du Nord-Ouest. La transmission est orofécale.

La symptomatologie chez l'adulte et la femme enceinte est identique à l'hépatite A, mais avec un risque de forme fulminante élevée (20 % durant la grossesse). Le risque de transmission materno-fœtale est présent si l'infection maternelle débute deux à trois semaines avant l'accouchement. L'infection néonatale peut être fulminante avec une hépatite aiguë. Le diagnostic est possible grâce à la sérologie maternelle et la recherche par PCR sur les selles du nouveau-né. Il n'y a pas de traitement spécifique ou de vaccin proposé en cours de grossesse ou chez le nouveau-né. L'enfant peut être allaité.

L'hépatite B (VHB)

Il s'agit d'un virus à ADN appartenant à la famille des hepadnavirus. La période d'incubation est de deux à six mois. L'adulte et la femme enceinte sont asymptomatiques dans 50 % des cas. Le risque d'hépatite fulminante et d'hépatite chronique est inférieur à 5 %. La transmission materno-fœtale a lieu pendant l'accouchement avec un risque de 90 %, alors que l'infection congénitale est rare (5 %). Le taux d'ADN viral maternel joue un rôle dans le risque de transmission au nouveau-né. Ce risque est également augmenté en cas de mesures invasives (version, amniocentèse).

Le diagnostic maternel s'appuie sur la recherche d'antigènes sanguins (Ag HBs [antigène de surface], Ag HBe [antigène e]), d'anticorps sanguins (anti-HBc, anti-HBe), de virémie ADN (une virémie supérieure à 10^7 IU/ml est à haut risque de transmission fœtale).

La *prévention de l'infection néonatale* repose sur quelques principes (tableau 107.1). L'allaitement n'est pas contre-indiqué après sérovaccination du nouveau-né.

Tableau 107.1 Prévention de l'infection hépatite B néonatale.

Dépistage obligatoire chez la femme enceinte	Sérologie AgHBs au 6e mois (si + : charge virale ADN VHB).
Suivi de la virémie ADN VHB en cas de séropositivité maternelle	En cas de charge virale élevée : (> 10^7 UI/ml), discussion collégiale pour un éventuel traitement par analogue anti-VHB (ténofovir, telbivudine, lamivudine). Seul le ténofovir ne contre-indique pas l'allaitement.
Mode d'accouchement	Non modifié
Prévention à la naissance dans les 12 premières heures	Injection IM à deux endroits différents d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI ou 30 UI/kg) et du vaccin enfant à 10 microgrammes (vaccin répété à M1 et M6 ou M12). → Chez le nouveau-né prématuré, le schéma comporte une dose supplémentaire à M2 (soit 0, M1, M2, M6 ou M12).
Allaitement	Pas de contre-indication.
Dépistage chez l'enfant exposé	Sérologie VHB de l'enfant à partir du septième mois pour vérifier l'absence de contamination et la protection vaccinale efficace.

L'hépatite C

Il s'agit d'un virus à ARN appartenant à la famille des flavivirus. Comme pour l'hépatite B, l'hépatite C a peu d'influence sur la grossesse et inversement. La période d'incubation chez l'adulte est de deux à trois mois et l'infection est asymptomatique. Le dépistage chez les femmes enceintes est recommandé en cas de facteurs de risque. Le traitement antiviral est contre-indiqué durant la grossesse. Le risque de transmission est faible (environ 5 %) et survient durant l'accouchement. En cas de sérologie positive mais avec une charge virale maternelle indétectable, la transmission est théoriquement nulle.

La césarienne ne diminue pas le risque de transmission. L'allaitement n'est pas contre-indiqué. La PCR dans le sang permet le diagnostic de l'infection néonatale avec un suivi nécessaire jusqu'à 18 mois. La sérologie est peu sensible chez le nouveau-né. Il n'y a pas de vaccin disponible.

Les infections herpétiques (HSV-1 et 2)

Les virus

Il s'agit d'un virus à ADN, avec deux types décrits : Herpes Simplex type 1 et type 2 (HSV-1 et HSV-2). Chez l'adulte, la transmission a lieu par la salive, les relations sexuelles ou par des lésions cutanées (vésicules). Comme pour tous les virus herpès, ils sont persistants tout au long de la vie et peuvent être réactivés.

L'infection herpétique néonatale est rare (incidence 1,65-33/100 000) mais grave.

La transmission materno-fœtale

Le risque d'infection néonatale dépend essentiellement du type d'infection maternelle (primo-infection ou récurrence), selon la figure 107.1. En effet, le risque de transmission mère-enfant est d'autant plus élevé que le virus est présent en grande quantité dans les voies génitales et ce pendant une période prolongée (15 jours). Cette situation se rencontre lors d'une infection primaire initiale, surtout si elle se produit à proximité de l'accouchement puisque que le titre d'anticorps spécifiques est faible, qu'ils sont moins affins pour le HSV et que leur passage transplacentaire est insuffisant. Le diagnostic d'infection génitale est d'autant plus difficile que l'excrétion est asymptomatique chez 50–70 % des mères d'enfants infectés.

L'infection néonatale

L'**infection congénitale** est rare et représente 5 à 14 % des infections néonatales. Elle survient à l'occasion d'une primo-infection, par voie hématogène, transplacentaire. Elle conduira à un avortement (25 % des cas), une mort fœtale in utero, une prématurité ou une embryo-fœtopathie (microcéphalie, hydrocéphalie, chorio-rétinite, cataracte, microphtalmie, éruption vésiculeuse ou bulleuse parfois cicatrisée, cardiomyopathie, hépatite, hypotrophie, convulsions).

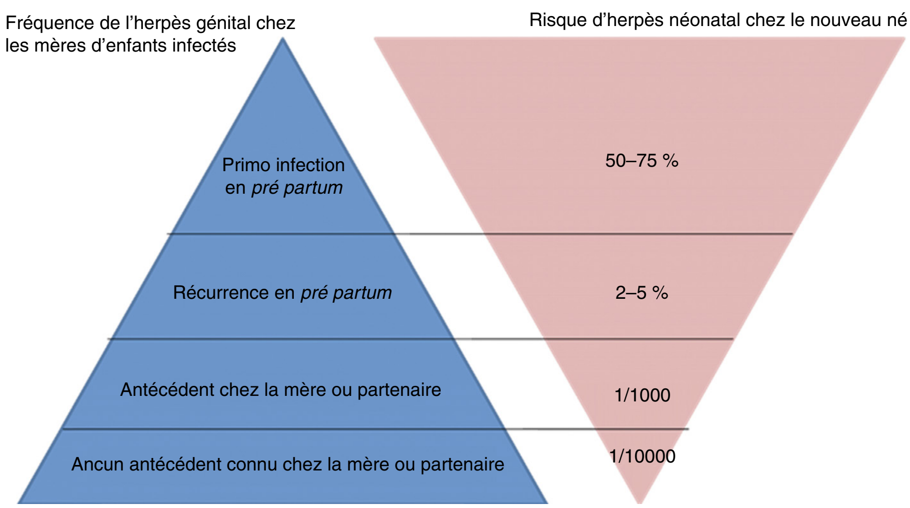


Figure 107.1

Risque de transmission mère-enfant en fonction du statut de la mère.
D'après Berrebi A., Assouline C., Rolland M. Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale. Paris : Doin ; 2000.

L'infection par **transmission per partum représente 70 à 85 %** des infections néonatales. L'enfant est contaminé, lors du passage de la filière génitale, au contact des sécrétions cervico-vaginales maternelles infectées. Le plus souvent, le nouveau-né est asymptomatique à la naissance ; les premiers signes cliniques apparaissant entre le cinquième et le douzième jour de vie. On décrit trois formes cliniques.

La forme disséminée (25 %)

Bien que la plupart des enfants soient asymptomatiques à la naissance, les symptômes peuvent apparaître dans les 24 heures jusqu'à une semaine de vie. Les premiers symptômes sont insidieux avec irritabilité, difficulté à téter, ictère. Le tableau se complète progressivement pour aboutir à un **syndrome septique**, avec détresse respiratoire, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; le système nerveux central est impliqué dans 60–75 % des cas sous la forme de troubles de la conscience, convulsions. **Seulement, 20 % des enfants qui présentent ce tableau clinique auront l'éruption vésiculeuse classique mais le plus souvent secondairement**.

La forme localisée superficielle (45 %)

Vers deux semaines de vie, et dans 80–85 % des cas, il apparait une éruption vésiculeuse, parfois associée à une kératoconjonctivite et/ou une atteinte muqueuse. Les lésions vésiculeuses peuvent réapparaitre pendant des mois, voire des années chez les nouveau-nés infectés surtout si l'infection est à HSV-2.

La forme encéphalitique (33 %)

Elle apparait vers trois semaines de vie. Elle se manifeste par des convulsions focales ou généralisées, léthargie, irritabilité, trémulations, difficultés d'alimentation, fièvre ou hypothermie. L'éruption vésiculeuse se produira dans 60–70 % des cas. Le diagnostic est porté sur la présence d'une pleïocytose, une hyper-proteinorrachie et une PCR positive sur liquide cérébro-rachidien (LCR). À l'imagerie, des anomalies focales bitemporales sont évocatrices. Sur l'EEG, des pointes-ondes périodiques dans les régions temporales et des complexes d'ondes lentes sont très évocatrices d'infection cérébrale à HSV.

L'infection par **transmission post-partum** survient dans 5 à 10 % des infections néonatales et font suite à une exposition à un herpès labial ou manuporté. HSV-1 est donc le plus souvent impliqué. Les conséquences de cette infection sont aussi graves que celles liées à une infection per-natale.

Le diagnostic

Chez un enfant symptomatique et/ou à risque d'infection, le diagnostic d'infection néonatale s'appuie sur la PCR réalisée sur les prélèvements faits dès **H24** au niveau de l'œil, la gorge, la vulve. Les prélèvements de sang et LCR seront réalisés en cas de forte suspicion d'infection néonatale.

Le traitement de l'herpès néonatal

L'infection néonatale est grave, son traitement est parentéral et nécessite une hospitalisation.

Le **traitement préventif** chez la femme enceinte repose sur l'information, le traitement curatif voire suppressif dès 34 SA jusqu'à l'accouchement chez la femme enceinte avec une primo-infection (voir chapitre 20). La césarienne peut diminuer le risque d'infection et est indiquée lorsque la rupture des membranes est inférieure à six heures et lorsque la mère présente des lésions génitales.

Le **traitement préemptif** peut être mis en place par aciclovir lorsqu'un nouveau-né présente un risque élevé de développer une infection invasive (tableau 107.2).

Le **traitement curatif** repose sur l'aciclovir (60 mg/kg par jour en trois prises en intraveineux) pendant 21 jours pour les formes disséminées et 14 jours pour les formes cutanéo-muqueuses. Pour les formes neurologiques, le traitement, au minimum de 21 jours, est arrêté lorsque le LCR est contrôlé négatif en PCR ; dans le cas contraire, le traitement doit être poursuivi jusqu'à négativation de la PCR. Pour les nouveau-nés qui présentent une infection disséminée ou une méningo-encéphalite, il a été montré que le pronostic neurologique est amélioré en cas de relais par aciclovir oral (300 mg/m^2 par dose trois fois par jour) pendant six mois. La surveillance de l'hémogramme est nécessaire environ une fois par mois, car la neutropénie est fréquente.

Tableau 107.2 Conduite à tenir pour la prévention de l'infection herpétique à la naissance.

Lésions génitales maternelles lors de l'accouchement et antécédents d'HSV	Lésions génitales maternelles lors de l'accouchement et absence d'antécédents d'HSV
Risque de transmission < 3 %	Risque de transmission 50 %
À H24 : – PCR HSV sur prélèvements périphériques (œil, gorge, vulve, lésion d'électrode du scalp) ; – PCR sang ; – sérologie maternelle ; Pas de traitement préemptif.	Dès la naissance : – PCR HSV sur prélèvements périphériques (gorge, vulve, œil, lésion d'électrode du scalp) ; – PCR sang ; – sérologie HSV maternelle ; Traitement préemptif par aciclovir IV.
Si le bilan virologique est négatif : surveillance.	Si la sérologie maternelle est en faveur d'une récurrence et si le bilan virologique sur le nouveau-né sont négatifs : arrêt du traitement et surveillance.
Si le bilan virologique est positif : – bilan hépatique, hémogramme et LCR avec PCR HSV ; – traitement par aciclovir IV. La durée du traitement est de 14 jours si les prélèvements centraux sont négatifs, de 21 jours si HSV PCR sang est positif, de 21 jours si HSV PCR LCR est positif (contrôle du LCR en fin de traitement). Après le traitement IV, relais per os pendant six mois.	Si le bilan virologique est positif : – bilan hépatique, hémogramme et LCR avec PCR HSV ; – poursuite du traitement par aciclovir IV. La durée du traitement est de 14 jours si les prélèvements centraux sont négatifs, de 21 jours si HSV PCR sang est positif, de 21 jours si HSV PCR LCR est positif (contrôle du LCR en fin de traitement). Après le traitement IV, relais per os pendant six mois
Si la sérologie maternelle est en faveur d'une primo-infection et si les prélèvements sur le nouveau-né sont négatifs : traitement par aciclovir pendant 10 jours IV.	Si la sérologie maternelle est en faveur d'une primo-infection et si les prélèvements sur le nouveau-né sont négatifs : traitement par aciclovir pendant 10 jours IV.

Pour en savoir plus

Berrebi AAC, Rolland M. Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale. Paris : Doin ; 2000.

Dijkmans AC, De Jong EP, Dijkmans BAC, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, et al. Parvovirus B19 in pregnancy : prenatal diagnosis and management of fetal complications. Curr Opin Obstet Gynecol 2012 ; 24 : 95–101.

Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections : epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. J Am Acad Dermatol 2007 ; 57 : 737–63. quiz 764–766.

Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus : challenges and solutions. Int J Womens Health 2014 ; 6 : 6011.

Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral aciclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. N Engl J Med 2011; 365 : 1284–92.

Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. Clin Microbiol Rev 2004 ; 17 : 1–13.

Management of mucocutaneous herpes in the immunocompetent subject (ocular manifestations excepted). Conférence de onsensus sous l'égide de l'Agence Nationale d'Accreditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Arch Pediatr 2002 ; 9 : 744–54.

Chapitre 108

L'infection congénitale à CMV

M. Bénard, C. Casper

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

L'infection congénitale à CMV (0,6 à 0,7 % des naissances vivantes) est la plus fréquente des infections virales du nouveau-né. Il s'agit de la première cause de séquelles neurosensorielles d'origine virale chez l'enfant. Il peut donner un tableau d'infection virale congénitale sévère (« maladie des inclusions cytomégaliques ») avec un risque de mortalité élevé.

Le virus

Le CMV est un virus à ADN à tropisme humain appartenant à la famille des herpès virus. Il en existe plusieurs espèces. Comme tous les virus herpès, le CMV reste latent dans le corps humain tout au long de la vie. La réactivation du virus ou la réinfection par un autre type de CMV sont possibles. Les liquides biologiques peuvent périodiquement contenir du CMV (salive, urine, larmes, sécrétions cervicales, lait de mère, sang) et la transmission est interhumaine.

L'infection chez la femme enceinte

La période d'incubation est d'environ un mois. La primo-infection maternelle survient chez 0,5 à 1 % environ des femmes enceintes chez lesquelles 75 % des infections à CMV sont asymptomatiques. Les manifestations sont aspécifiques et modérées (fébricule, asthénie, céphalées, myalgies, syndrome pseudo-grippal). La séroposititivité CMV est estimée à environ 60 % en France. Celle-ci augmente avec l'âge, la parité et les conditions socioéconomiques faibles.

L'infection congénitale à CMV

Le fœtus s'infecte par voie transplacentaire et hématogène dans les trois semaines qui suivent l'infection maternelle avec un taux de transmission de 30 à 50 %. Les signes sont polymorphes : mort fœtale, oligoamnios, anses intestinales hyper-échogènes, hépatosplénomégalie, retard de croissance intra-utérin (RCIU), anomalies cérébrales (lissencéphalie, hypoplasie cérébelleuse, ventriculomégalie, calcifications périventriculaires, retard de myélinisation, micropolygyrie, microcéphalie, vascularite des vaisseaux thalamiques et des noyaux gris centraux formant la classique image en candélabre).

À la naissance, 10 % environ des enfants sont symptomatiques. La maladie cytomégalique est rare. **Elle se manifeste par** un ictère cholestatique, un purpura, une pneumopathie interstitielle, une atteinte neurologique (convulsions, hypotonie, microcéphalie, choriorétinite). Le plus souvent les signes sont plus frustres (cutanés [*blue berry muffin*]), hématologiques (pétéchies, pâleur), hépatiques (hépatomégalie, ictère, splénomégalie), neurologiques (microcéphalie, difficultés à téter, hypotonie), sensoriels (surdité). Les **signes biologiques** sont la cholestase, la cytolyse hépatique, la thrombopénie. Les enfants symptomatiques à la naissance ont un **risque élevé de séquelles neuro-développementales**.

La plupart des enfants infectés sont asymptomatiques en période néonatale (90 %). Cependant, 5 à 15 % de ces enfants asymptomatiques à la naissance présenteront des signes cliniques dans l'enfance. **L'atteinte neurosensorielle (la surdité neurosensorielle et l'atteinte vestibulaire) est la plus fréquente et peut survenir tardivement, jusqu'à l'âge de six ans**. Il est important de noter que le dépistage généralisé de la surdité en maternité est fondé sur les otoémissions acoustiques (OEA), cette technique ne permettant pas un dépistage de la surdité neurosensorielle rétro-cochléaire impliquée dans l'infection CMV. Il est donc important de **compléter le bilan par des potentiels évoqués auditifs (PEA) en cas de suspicion ou de suivi d'une infection congénitale à CMV**.

Le diagnostic

Le diagnostic d'infection maternelle en cours de grossesse repose sur la **sérologie** CMV en fonction de signes d'appel cliniques et/ou échographiques. La mesure de l'index d'avidité peut aider à confirmer ou infirmer le diagnostic de séroconversion récent.

Six à huit semaines après l'infection maternelle, les fœtus infectés excréteront du virus dans leurs urines. En cas de points d'appel échographiques, une **PCR sur liquide amniotique** peut être réalisée.

À la naissance, le diagnostic d'infection congénitale doit être confirmé dans un délai maximum de quinze jours par **PCR sur les urines du nouveau-né**. La recherche de l'ADN viral dans la salive a été proposée comme alternative au prélèvement d'urine. La quantification de l'ADN CMV dans le sang à la naissance ne permet de détecter que 80 % des nouveau-nés infectés. La sérologie virale ne présente pas d'intérêt chez le nouveau-né.

Chez l'enfant, une recherche de CMV pourra être réalisée de manière **rétrospective sur le buvard** prélevé en

période néonatale en présence de signes cliniques compatibles avec une infection congénitale à CMV.

Faut-il traiter une infection congénitale à CMV ?

Le traitement en période néonatale repose sur le **ganciclovir** (6 mg/kg toutes les 12 heures pendant six semaines) qui est utilisé par voie intraveineuse et a montré un effet sur l'audition chez des enfants avec une infection congénitale et présentant une atteinte cérébrale à la naissance (anomalies à l'IRM cérébrale, PCR CMV positive dans le LCR).

Les hyper-échogénicités périventriculaires et/ou parenchymateuses, les vascularites lenticulostriées ou image en « candélabre », les calcifications visibles à l'ETF ne constituent pas un argument pour débuter un traitement antiviral, mais l'investigation nécessite d'être approfondie par une IRM.

Le traitement est également possible en cas d'atteinte focale sévère (thrombopénie, neutropénie ou anémie sévère, pneumopathie, colite) pour baisser la virémie. Une charge virale élevée a également été incriminée dans un pronostic neurosensoriel sévère (1000 à 10 000 copies/ml de sang total à la naissance), mais uniquement sur de petites séries de cas. Il ne s'agit pas actuellement d'une indication de traitement avec un niveau de preuve suffisant. Les indications restent débattues et sont décrites dans le tableau 108.1.

Le ganciclovir est un analogue nucleosidique freinant la réplication virale, ayant comme effet secondaire principal la neutropénie, résolutive à l'arrêt du traitement. Les effets au long cours sont mal connus chez l'enfant. Le valganciclovir administré per os avec une posologie de 12 mg/kg toutes les 12 heures permettrait d'améliorer le pronostic auditif sur le long terme ; une étude randomisée est en cours.

Tableau 108.1 Conduite à tenir devant une infection congénitale à CMV.

Atteinte du CMV	Traitement à débuter dans les 28 jours de vie	Surveillance biologique hebdomadaire	Surveillance clinique
Atteinte neurosensorielle (surdité, choriorétinite) **Malformations cérébrales** (microcéphalie, polymicrogyrie, dysplasie cérébelleuse ou de l'hippocampe, ventriculomégalie, kystes parenchymateux) **PCR CMV positive dans le LCR**	**Ganciclovir** (Cymévan®) 6 mg/kg toutes les 12 heures. IVL une heure pendant six semaines ou **Valganciclovir** 12 mg/kg toutes les 12 heures PO pendant six semaines, à discuter au cas par cas.	**NFS, plaquettes** Si les **PNN** $< 0{,}5 \times 10^9$/L, arrêt du traitement jusqu'à un taux de : $0{,}75 \times 10^9$/L. Si les **plaquettes** $< 50 \times 10^9$/L, arrêt du traitement jusqu'à un taux supérieur à 50×10^9/L. **Créatinine, urée** **Bilan hépatique complet** **Virémie CMV**	**Suivi neurologique** (intégration dans le réseau de suivi des enfants vulnérables) tous les trois à six mois jusqu'à trois ans puis une fois par an jusqu'à six ans. **Suivi ophtalmologique** une fois par an jusqu'à cinq ans **Suivi auditif** tous les trois à six mois jusqu'à trois ans puis une fois par an jusqu'à six ans.
Infection sévère d'organe Hépatite sévère Anémie sévère Neutropénie sévère Thrombopénie sévère Colite sévère Pneumopathie intesrtitielle sévère			
Infection asymptomatique (PEA, FO, ETF, bilans biologiques normaux) **Infection peu symptomatique** (calcifications cérébrales, image en candélabre, ventriculomégalie mineure isolée, petit poids pour l'âge gestationnel isolé)	Pas de traitement	Pas de surveillance biologique	

PEA : Potentiels évoqués auditifs ; FO : fond d'œil ; ETF : échographie transfontanellaire.

La prévention de l'infection congénitale

Le dépistage systématique du CMV chez les femmes enceintes ou le dépistage ciblé sur une population à risque ne sont pas recommandés en 2004 par l'HAS, puisqu'il n'existe pas de traitement validé à proposer chez la mère, ni de marqueurs pronostiques fiables durant la grossesse. Des essais thérapeutiques sont en cours. L'efficacité des immunoglobulines spécifiques (Cytotect biotest®) chez des femmes qui présentent une primo-infection en cours de grossesse n'a pas été démontrée pour prévenir la transmission virale ou la gravité des lésions fœtales.

La prévention de la primo-infection chez la femme enceinte repose sur une bonne hygiène des mains, surtout en cas de travail au contact de jeunes enfants qui véhiculent le virus. L'éviction du lieu de travail pour les femmes enceintes séronégatives n'est pas recommandée.

Il n'y a pas de vaccin disponible.

L'infection périnatale et postnatale par le CMV

L'infection périnatale peut survenir au cours de l'accouchement (excrétion génitale asymptomatique de CMV chez les femmes séropositives) ou peut survenir en période postnatale par le lait de mère. Le CMV est réactivé localement dans le lait de mère des femmes séropositives et a une excrétion maximale vers trois à quatre semaines en postnatal. Le temps d'incubation chez le nouveau-né est de un à trois mois. La plupart des nouveau-nés sont asymptomatiques, probablement à cause du transfert des anticorps maternels au cours du troisième trimestre. Des cas cliniques de pneumopathie sévère ou de sepsis ont été rapportés mais sont souvent en lien avec un déficit immunitaire congénital surajouté. Les enfants prématurés (<28 SA) sont un groupe à risque, puisque le transfert des anticorps maternels a été incomplet et que l'immunité de l'enfant est très immature.

La pasteurisation du lait de mère permet d'inactiver le CMV, mais implique également la diminution de multiples substances bioactives du lait. La congélation du lait de mère ne semble pas avoir un effet sur la transmission du CMV par le lait dans une grande étude randomisée suédoise. Les perspectives de recherche sont la nécessité d'identifier les facteurs de risque d'infection symptomatique sévère (type sepsis-like syndrome) chez les grands prématurés ainsi que la nécessité de trouver des techniques de suppression virale du lait, sans inactivation des substances bioactives.

Pour en savoir plus

Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. BJOG 2008 ; 115 : 823–9.

de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2012 ; 53 : 167–70.

Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007 ; 17 : 355–63.

Fowler KB, Pass RF. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women : exposure to young children and recent onset of sexual activity. Pediatrics 2006 ; 118 : e286–92.

Hadar E, Yogev Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J. Periconceptional cytomegalovirus infection : pregnancy outcome and rate of vertical transmission. Prenat Diagn 2010 ; 30 : 1213–6.

Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 2011 ; 87 : 723–8.

Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007 ; 17 : 253–76.

Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003 ; 143 : 16–25.

Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med 2014 ; 370 : 1316–26.

Chapitre 109

Particularités de la prise en charge des nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH dans le cadre de la prématurité

J. Tricoire, J. Abbal

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Le traitement antirétroviral prophylactique utilisé chez la future mère séropositive pour le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) sous forme de trithérapie a permis de diminuer le taux de contamination materno-fœtale à moins de 0,4 %. Depuis l'utilisation de la trithérapie, le nombre de naissances prématurées a augmenté de manière significative avec un risque un peu plus élevé de contamination et la nécessité d'une adaptation des posologies du traitement antirétroviral prophylactique postnatal pour diminuer les effets secondaires.

L'augmentation du risque de prématurité chez les mères séropositives pour le VIH

Les dernières analyses réalisées par l'Étude Périnatale Française (EPF) ont rapporté chez les mères séropositives une incidence de la prématurité à 13,9 % pour les nouveau-nés de moins de 37 semaines d'aménorrhée (SA) et de 3,3 % pour les nouveau-nés de moins de 33 SA. Ainsi **le risque de donner naissance à un enfant prématuré est deux fois plus important que dans la population générale**. Ceci a été mis en évidence dans plusieurs études qui relient la prématurité à l'utilisation d'une combinaison d'antirétroviraux, et particulièrement lors de l'initiation du traitement pendant la grossesse, qui comprend des antiprotéases boostées par le ritonavir.

La prématurité représente un facteur de risque de contamination materno-fœtale par le VIH

Dans l'étude EPF, une **augmentation significative du taux de contamination** est mise en évidence avec le degré de prématurité : 1,2 % pour les prématurés au-dessus de 33 SA et les nouveau-nés à terme versus 6,8 % pour les prématurés de moins de 33 SA.

L'adaptation thérapeutique à la naissance

La prématurité implique une adaptation des posologies du traitement antiviral prophylactique administré chez le nouveau-né pendant les quatre premières semaines de vie pour éviter ou minimiser les effets secondaires de ces traitements tout en restant efficaces.

Des études pharmacologiques et de pharmacocinétique ont permis de diminuer les posologies des thérapeutiques antirétrovirales. Ainsi la **zidovudine (AZT)**, qui est administrée à 2 mg/kg deux fois par jour pendant deux semaines puis réajustée à 4 mg/kg deux fois par jour les deux semaines suivantes chez le nouveau-né à terme, est diminuée à **0,5 mg/kg deux fois par jour per os et à 0,3 mg/kg deux fois par jour par voie injectable durant quatre semaines chez le nouveau-né prématuré dont le poids de naissance est de moins de 1000 g**.

Un dosage est recommandé au quatrième jour de vie et **la solution orale hyperosmolaire sera diluée au 1/10e pour diminuer le risque d'une entérocolite ulcéro-nécrosante rapportée chez les prématurés de moins de 33 semaines de gestation.**

Pour les autres molécules qui seront utilisées en cas de renforcement du traitement, les posologies restent les mêmes que pour le nouveau-né à terme. Ces molécules sont la lamivudine et névirapine.

La classe des antiprotéases doit être évitée chez le prématuré suite aux trois cas rapportés d'une insuffisance surrénalienne aiguë et de crises convulsives liées à l'excipient du lopinavir, le propylène glycol que l'on retrouve dans la solution orale.

Pour pouvoir appliquer un traitement prophylactique optimum chez le nouveau-né, il ne faut pas oublier que la **première urgence est de vérifier la sérologie maternelle au moment de l'accouchement** pour éviter un retard dans la prise en charge du traitement antirétroviral prophylactique chez le nouveau-né et éviter une contamination materno-fœtale.

Il ne faut pas hésiter à demander en urgence une sérologie chez une mère qui présente un ou plusieurs facteurs de risque, dont une provenance de milieu endémique.

Les recommandations pour la prise en charge à la naissance dans ces cas de diagnostic maternel tardif figurent dans le rapport Morlat 2013 avec la proposition d'un traitement antirétroviral prophylactique par trithérapie qu'il faudra débuter le plus rapidement possible, avant les 48–72es heures. Pour les nouveau-nés prématurés, l'association AZT-lamivudine-névirapine est recommandée. L'utilisation d'une antiprotéase de type lopinavir-ritonavir peut être utilisée chez les nouveau-nés à terme.

Les effets secondaires des traitements antirétroviraux

Le traitement antirétroviral prophylactique que va recevoir la future mère pendant la grossesse peut entraîner, suivant

les molécules utilisées, des effets secondaires spécifiques pour lesquels une surveillance à court et long terme est nécessaire.

Les malformations congénitales

Au premier trimestre de grossesse une augmentation des malformations congénitales est rapportée avec l'utilisation de :

- éfavirenz : malformations neurologiques ;
- zidovudine : malformations cardiaques ;
- didanosine : malformations de la tête et du cou.

L'impact hématologique et métabolique

La toxicité hématologique est principalement liée à la zidovudine et la lamivudine avec pour conséquence une anémie transitoire parfois associée à une neutropénie et une thrombopénie.

Avec les antiprotéases, dont l'atazanavir, on note une augmentation de la bilirubinémie dans 35 % des cas, corrélée au taux de bilirubine maternelle des quatre dernières semaines de gestation et au taux de concentration d'atazanavir dans le sang du cordon.

Le ténofovir, encore peu utilisé pendant la grossesse, nécessite la surveillance de la fonction tubulaire rénale chez le nouveau-né.

Les atteintes organiques transitoires

La combinaison lopinavir-ritonavir a entrainé une insuffisance surrénalienne transitoire décrite chez trois prématurés qui ont reçu en postnatal un traitement « renforcé » comprenant cette antiprotéase. Il existe également un risque de convulsions.

Au niveau cardiaque, le traitement antirétroviral peut entraîner une dysfonction ventriculaire gauche qui peut persister les quatre premiers mois de vie. L'étude des modifications des marqueurs biologiques cardiaques incite à la prudence et à la réalisation de contrôles écho-cardiographiques dans le cas où le traitement maternel inclut l'utilisation d'abacavir, zidovudine et lopinavir / ritonavir.

Conclusion

Le nouveau-né prématuré de mère séropositive pour le VIH, par son immaturité immunitaire physiologique, est plus à risque de contamination materno-fœtale et doit être pris en charge rapidement sur le plan thérapeutique pour une plus grande efficacité, tout en dépistant les effets secondaires propres aux différentes molécules antirétrovirales. **L'allaitement maternel reste contre-indiqué.**

Pour en savoir plus

Eley T, Huang SP, Conradie F, et al. Clinical and pharmacogenetic factors affecting neonatal bilirubinemia following atazanavir treatment of mothers during pregnancy. AIDS Res Hum Retrovirus 2013 ; 29 : 1087–92.

Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, et al. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy. 2001–2011 BJOG 2013 ; 120 : 1466–75.

Heather Watts D, Huang S, Culnane M, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. J Perinat Med 2011 ; 39 : 163–70.

Morlat P, le groupe d'experts. Désir d'enfant et grossesse. In : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Rapport Morlat. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014.

Sibuide J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy : role of the ritonavir boost ? Clin Infect Dis 2012 ; 54 : 1348–60.

Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of Prenatal and Postnatal Exposure to Lopinavir-Ritonavir and Adrenal Dysfunction Among Uninfected Infants of HIV-Infected Mothers. JAMA 2011 ; 306 : 70–8.

Wilkinson James D, Williams PL, Leister E, et al. Cardiac biomarkers in HIV-exposed uninfected children. AIDS 2013 ; 27 : 1099–108.

Chapitre 110

Prévention et traitement de l'anémie du nouveau-né prématuré : fer, transfusions, érythropoïétine

G. Favrais, E. Lopez

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

La survenue d'une anémie est constante chez le grand prématuré. Elle résulte de deux processus chronologiquement distincts. Les anémies précoces surviennent dans les 15 premiers jours de vie et sont étroitement liées à la qualité de l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né et à l'importance de la spoliation sanguine nécessaire à la prise en charge de l'enfant. Les anémies tardives sont d'apparition plus progressive et s'accompagnent d'une diminution drastique de l'érythropoïèse due à une réduction de la production endogène d'érythropoïétine et à une carence martiale.

Lorsque l'anémie nécessite une correction rapide, la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) s'impose. Cependant, le recours à la transfusion de CGR a été associée à la survenue plus fréquente d'hémorragies intraventriculaires, d'entérocolite ulcéro-nécrosante et à une mortalité plus importante chez le nouveau-né prématuré. Bien qu'un lien de causalité n'ait pas été mis en évidence, la prescription raisonnée des transfusions de CGR ainsi que le développement de moyens de prévention de l'anémie sont primordiaux en néonatologie.

L'indication de la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré

L'indication d'une transfusion de CGR repose sur le bénéfice attendu de celle-ci, soit sur l'oxygénation tissulaire, soit sur l'amélioration de paramètres cliniques ou physiologiques dont l'altération est rapportée à l'anémie par le praticien. Cependant, aucun critère pré-transfusionnel, à l'heure actuelle, n'a permis de prédire de manière reproductible le bénéfice de la transfusion de CGR chez le nouveau-né. En l'absence de paramètres cliniques ou physiologiques valides permettant de poser l'indication de transfusion, des seuils transfusionnels, fondés sur la mesure de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, l'âge postnatal et l'importance du soutien respiratoire, ont été proposés. Il n'existe pas actuellement de consensus sur les seuils transfusionnels à utiliser. Cependant, ces dernières années, la diminution des seuils transfusionnels (stratégie restrictive) a conduit à une réduction des besoins transfusionnels avec une bonne tolérance de cette pratique. À titre indicatif, les valeurs de l'hémoglobine utilisées pour définir la stratégie restrictive de l'essai le plus puissant, l'étude « Premature In Need of Transfusion » (PINT Study), sont proposées dans le tableau 110.1.

Tableau 110.1 Valeurs d'hémoglobine (en g/l) déterminant l'indication transfusionnelle selon la stratégie restrictive.

Âge (jours de vie)	Types d'échantillons sanguins	Support ventilatoire	Pas de support ventilatoire
1–7	Capillaire	≤ 115	≤ 110
	Artériel/veineux	≤ 104	≤ 90
8–14	Capillaire	≤ 100	≤ 85
	Artériel/veineux	≤ 90	≤ 77
≥ 15	Capillaire	≤ 85	≤ 75
	Artériel/veineux	≤ 77	≤ 68

Source : Kirpalani H. et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006 ; 149 : 301–307.

Les modalités de la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré

Le bilan pré-transfusionnel

Préalablement à la première transfusion de produits sanguins labiles chez le nouveau-né, la réalisation de deux déterminations de groupe sanguin et un test de Coombs direct sont nécessaires, ainsi que la recherche d'agglutinines irrégulières, au mieux au niveau du sérum ou plasma maternel ou, si indisponible, sur le sérum ou le plasma de l'enfant. Si la recherche d'agglutinines irrégulières est négative, il ne sera pas nécessaire de les répéter préalablement à la prochaine transfusion de CGR jusqu'aux quatre mois de l'enfant, compte-tenu de l'absence d'immunisation à cet âge.

Les qualifications et les transformations des CGR s'appliquant aux nouveau-nés

Les qualifications « phénotypé » et « compatibilisé »

En cas de recherche d'agglutinines irrégulières positives, le CGR délivré devra être phénotypé RH-KEL antigèno-compatible et comptabilisé au sérum ou plasma néonatal ou maternel. Il s'agit de la seule indication de la compatibilisa-

tion, alors que la prescription de CGR phénotypé RH-KEL antigèno-compatible, hors contexte de l'urgence vitale, est recommandé chez le nouveau-né, surtout de sexe féminin.

L'irradiation par rayonnements ionisants

L'irradiation du CGR n'est pas recommandée sauf dans certains cas dont :

- toutes les transfusions de CGR destinées aux nouveau-nés ayant bénéficié d'une transfusion fœtale et ce jusqu'à six mois d'âge corrigé ;
- l'exsanguino-transfusion ;
- les transfusions massives c'est-à-dire de volume > 20 ml/kg ou > 80 ml/kg par 24 heures ou à un débit de perfusion > 5 ml/kg par heure.

La qualification « CMV négatif »

La qualification CMV négatif n'a plus lieu d'être prescrite, d'autant que la pratique obligatoire de la déleucocytation des CGR en France rend négligeable le risque de transmission du CMV.

La préparation pédiatrique et le don dédié

La préparation pédiatrique qui correspond à la division aseptique d'un CGR peut être demandée dès que le volume de transfusion est inférieur à 50 ml dans un souci d'économie du don de sang. Le don dédié correspond à la conservation des différentes poches obtenues après la division du CGR pour un seul receveur, dans l'objectif de réduire l'exposition à différents donneurs allogéniques chez les nouveau-nés nécessitant des transfusions répétées dans un court laps de temps (en pratique, moins de 28 jours). Ainsi, cette pratique doit être envisagée dès la première prescription de transfusion de CGR chez les nouveau-nés les plus exposés, comme les enfants qui naissent avant 28 SA, pèsent moins de 1000 g à la naissance et qui présentent des morbidités sévères dès le parcours néonatal initial.

Les modalités pratiques

Le volume de sang à prescrire est de 20 ml/kg avec un débit de perfusion qui ne doit pas dépasser 5 ml/kg par heure pour les transfusions programmées. Pour les enfants de moins de 32 semaines d'âge corrigé ou de moins de 1500 g, certains experts jugent préférable de ne pas dépasser 15 ml/kg. La suspension de l'alimentation entérale est conseillée au cours de la transfusion chez les enfants de moins de 32 semaines qui pèsent moins de 1500 g. La prescription de furosémide par crainte de la surcharge volumique liée à la transfusion ne doit pas être systématique.

La prévention de l'anémie et les alternatives à la transfusion de CGR

Le clampage tardif et la traite du cordon

Un clampage retardé du cordon ombilical d'au moins 30 secondes chez le nouveau-né prématuré, et ceci quelle que soit la position de l'enfant par rapport au placenta, s'est révélé efficace sur la réduction des besoins transfusionnels précoces du nouveau-né. Cette pratique était associée également à un meilleur équilibre hémodynamique initial et à la réduction de l'incidence des hémorragies intra-ventriculaires. Cependant, le clampage retardé ne doit pas compromettre la mise en œuvre de manœuvres de réanimation urgentes pour l'enfant. Pour réduire le temps nécessaire, la traite du cordon a été proposée. Les premières données associées à cette pratique sont encourageantes même si l'effet semble moindre en comparaison du clampage tardif et elle nécessite encore d'être évaluée.

La réduction des prélèvements sanguins

La spoliation sanguine liée aux prélèvements sanguins à la naissance et la première semaine de vie sont associés de manière constante aux besoins transfusionnels précoce de l'enfant. Une prescription raisonnée des prélèvements sanguins ainsi que de toutes les autres méthodes visant à les réduire (protocole institutionnel, personnel entraîné, quantification des spoliations sanguines et audits réguliers, développement d'analyses biologiques en micro-méthode, prélèvements au cordon…) doivent être une préoccupation constante du néonatalogiste.

Le fer

La carence martiale, par l'absence de réserve et le fort potentiel de croissance, est physiologique chez le nouveau-né qui pèse moins de 2500 g à la naissance. L'incertitude sur l'absence d'innocuité du fer intraveineux favorise l'emploi des formes galéniques à usage entéral dès la deuxième semaine de vie dans la mesure où l'alimentation est supérieure à 100 ml/kg par jour. Les doses administrées dépendent de la sévérité de la prématurité, du type d'allaitement, du

traitement conjoint par stimulateurs de l'érythropoïèse et des réserves en fer de l'enfant évaluées par la ferritinémie et comprises entre 2 et 6 mg/kg par jour et jusqu'à 10 mg/kg par jour, en association au traitement par stimulateurs de l'érythropoïèse.

L'érythropoïétine humaine recombinante

La physiopathologie

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone qui régule et stimule l'érythropoïèse. Les nouveau-nés prématurés présentent un taux plasmatique d'EPO diminué et une faible réponse de l'EPO à l'anémie. Le traitement par l'EPO humaine recombinante a donc été proposé pour prévenir et traiter l'anémie du nouveau-né prématuré.

Les indications

Selon l'AMM, le Neorecormon® (époétine bêta) est indiqué dans la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.

La posologie et la voie d'administration

La solution peut être administrée par voie sous-cutanée à une dose de 250 UI/kg, trois fois par semaine (il a été proposé aussi une administration par voie intraveineuse à une dose de 150 UI/kg par jour dans la poche de nutrition parentérale). Il est recommandé de commencer le traitement le plus tôt possible car les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés avant le début du traitement ne retireront pas autant de bénéfices que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. En pratique, le traitement par l'EPO est débuté 48 heures après le début de la supplémentation en fer. Le traitement doit durer six semaines.

L'efficacité du traitement

De nombreuses études ont évalué les effets du traitement par l'EPO sur la diminution des transfusions en CGR. Ces études ont été regroupées dans des méta-analyses. La SFN a mandaté un groupe de travail sur cette question.

Les conclusions de ce groupe (voir Lopez et al.), appuyées sur les dernières méta-analyses de la Cochrane database (2014), sont que :

- le traitement précoce (< 8 jours) par l'EPO diminue significativement le nombre de nouveau-nés grands prématurés (< 32SA ou < 1500g) transfusés par rapport au groupe contrôle (51 % contre 68 %, soit un RR = 0,79 ; IC 95 % = 0,73—0,85) ; la différence de risque d'être transfusé au moins une fois est de 14 % entre le groupe EPO et le groupe contrôle (RD = −0,14 ; IC 95 % = −0,18—−0,10) ; le nombre d'enfants à traiter par EPO pour éviter toute transfusion de CGR est de 7 ; l'exposition aux donneurs diminue également significativement (différence moyenne de −0,54 ; IC 95 % = −0,89—−0,20), ainsi que le nombre de transfusions dans le groupe traité (différence moyenne = −0,27 ; IC 95 % = −0,42—−0,12) ;
- le traitement tardif par l'EPO (≥ 8 jours) diminue de manière significative le nombre de nouveau-nés grands prématurés ayant reçu au moins une transfusion de CGR comparativement au groupe contrôle (42 % contre 60 %) avec une RR = 0,71 (IC 95 % = 0,64-0,79) et une différence de risque (RD) de -0,17 (IC 95 % = −0,22—−0,12) ; le nombre de sujets nécessaire à traiter pour éviter au moins une transfusion est de 6 ; le nombre de transfusions par enfant diminue également avec une différence moyenne de −0,22 (IC 95 % = −0,38—-0,06) ; notons que la majorité des enfants ont été transfusés avant l'inclusion, ce qui limite l'effet du traitement tardif.

Les inconvénients du traitement

Il n'y a pas d'argument pour penser qu'il y ait une augmentation de risque de ROP, quel que soit le stade, ou plus spécifiquement de haut grade, associée au traitement par EPO chez le nouveau-né en comparaison à l'absence de traitement. Le traitement par l'EPO ne semble pas avoir d'effet sur les principales complications de la prématurité (en particulier ECUN et DBP). Le traitement par l'EPO peut être responsable d'une neutropénie ou d'une augmentation du nombre de plaquettes. Il est également responsable d'une diminution de la ferritinémie imposant une surveillance du bilan martial (avant le début du traitement puis tous les 15 jours) et une supplémentation en fer (de 5 mg/kg par jour à 10 mg/kg par jour selon le bilan martial). Enfin, l'administration par voie sous-cutanée est responsable de douleur, et justifie l'utilisation de crème anesthésique type EMLA et de saccharose avec tétine.

L'EPO en pratique clinique

Les recommandations de la Société Française de Néonatologie sur le traitement par l'EPO du nouveau-né devant paraître en 2015 préconisent l'utilisation de l'EPO à visée d'épargne transfusionnelle chez le grand prématuré.

Pour en savoir plus

Lopez E, Beuchée A, Truffert P, et al. L'érythropoïétine humaine recombinante chez le nouveau-né : recommandations pour la pratique clinique de la Société Française de Néonatologie. Arch Pediatr 2015 ; (10) : 1092–7.

Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study : a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006 ; 149 : 301–7.

Ohls RK. Why study erythropoietin in preterm infants ? Acta Paediatr 2013 ; 102 : 567–8.

Raju TN. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. Curr Opin Pediatr 2013 ; 25 : 180–7.

Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. Clin Perinatol 2009 ; 36 : 27–42.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_neonatologie_-_fiche_de_synhtese.pdf.

Chapitre 111

Thrombopénie néonatale

C. Casper

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Définition

Thrombopénie néonatale : plaquettes < 150 G/L.
Thrombopénie néonatale sévère : plaquettes < 50 G/L (toujours à recontrôler sur frottis, sans retarder la prise en charge).

Les étiologies (figure 111.1)

Toute thrombopénie sévère ou inexpliquée d'apparition précoce doit faire recherche une allo-immunisation sévère. Il faut rechercher des anticorps anti-plaquettes chez la mère et le nouveau-né ainsi que prélever un bilan pour génotypage plaquettaire chez les deux parents et le nouveau-né.

La prise en charge

Dans tous les cas, les injections intramusculaires, les AINS (ibuprofène) sont contre-indiqués. En cas de thrombopénie sévère, il faut vérifier l'absence de saignement actif par un examen clinique soigneux, une ETF, une recherche d'hématurie, un FO.

La transfusion plaquettaire est envisagée en cas de thrombopénie sévère. En cas d'absence de signes cliniques, elle s'impose si elle est < 30 G/L, sinon elle est envisagée selon le contexte clinique entre 30 à 50 G/L (concentré plaquettaire standard [CPS] ou concentré plaquettaire aphérèse [CPA]) à 15 à 20 mL/kg sans pousse-seringue. En cas d'allo-immunisation plaquettaire, la transfusion de plaquettes maternelles lavées et irradiées est préférée mais ne doit pas retarder la prise en charge.

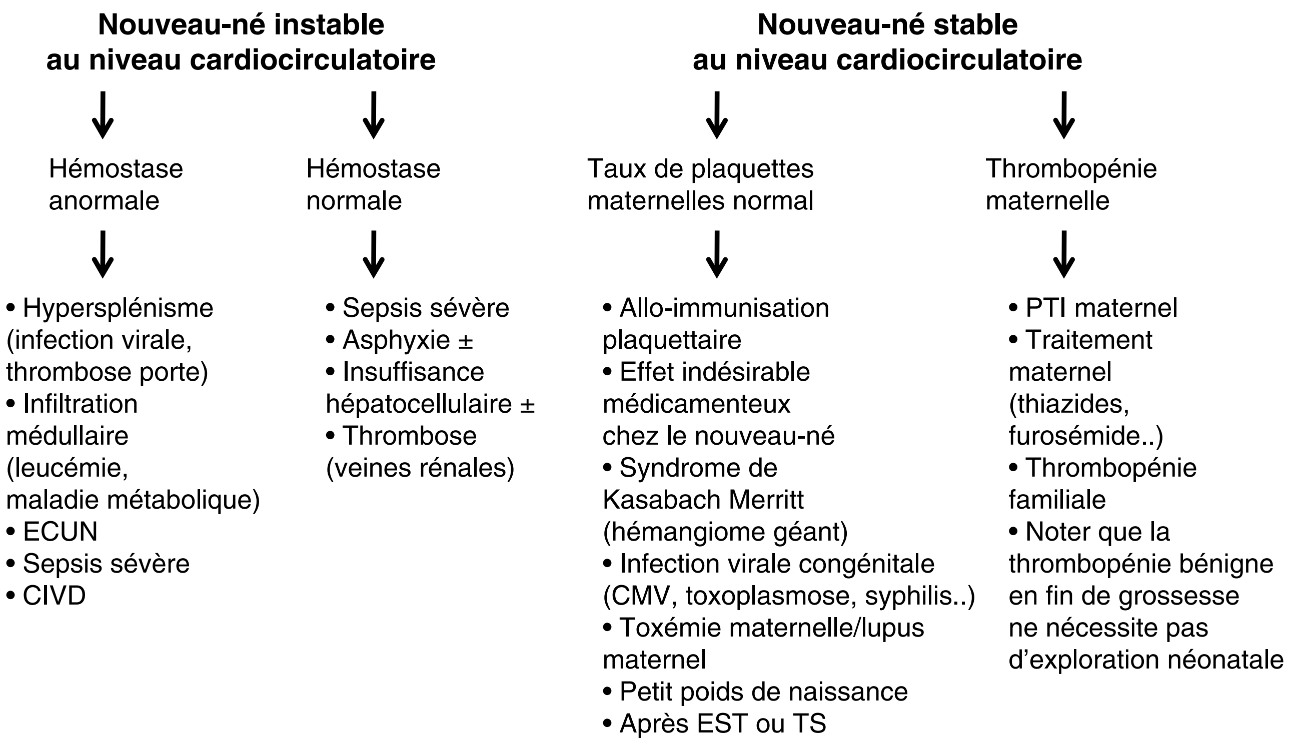


Figure 111.1
Étiologies principales des thrombopénies néonatales (20 % sans étiologie retrouvée).

La perfusion d'immunoglobulines polyvalentes est envisagée en cas de suspicion d'allo-immunisation plaquettaire ou de PTI maternel, 1 g/kg par jour pendant deux jours ou, en cas de mauvaise tolérance volémique, 0,4 g/kg par jour pendant cinq jours. Il s'agit d'un traitement indiqué en cas de thrombopénie sévère, lié à un PTI maternel ou à une allo-immunisation plaquettaire.

Pour en savoir plus

Chantrain C, Debauche C, Langhendries J-P, Vermylen C. Les thrombopénies périnatales d'origine maternelle. Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 756–62.

Kaplan C. Les thrombopénies fœtales et néonatales allo-immunes : problème en suspens. Transfusion clinique et biologique 2005 ; 12 : 131–4.

Recommandations de bonne pratique : Transfusion de plaquettes, AFSSAPS, juin 2003, disponible sur le site http : //www.hemovigilance-cncrh.fr/Indicat/plaqreco.PDF.

Chapitre 112

Neutropénies néonatales

P. Kuhn, J. Messer

PLAN DU CHAPITRE

Introduction

Le polynucléaire neutrophile ou granulocyte représente la première ligne de défense face à une infection bactérienne ou fungique. La baisse du nombre de ces éléments figurés dans le sang, ou neutropénie, entraîne par conséquent une moindre capacité de lutter contre la menace d'un germe infectieux. De plus, le neutrophile du nouveau-né présente quelques altérations fonctionnelles par rapport à l'adulte et davantage encore s'il s'agit d'un prématuré ou d'un enfant de faible poids de naissance. À cet âge, certaines situations pathologiques fréquentes comme la toxémie maternelle entraînent souvent une neutropénie chez l'enfant. Il est donc important de reconnaitre cette anomalie, d'en identifier sa cause et si possible de la corriger. La place des facteurs de croissance leucocytaires est en cours d'évaluation dans ce domaine.

Existe-t-il une neutropénie ?

Chez le nouveau-né normal à terme, Manroe a montré que le nombre de neutrophiles évolue dans le temps de la manière suivante : au cordon, on en dénombre entre 5000 et 13 000/mm^3, ce chiffre culmine vers les 12e–15 heures à 18 000/mm^3 puis décroit pour se stabiliser à 5000/mm^3 au cours de la première semaine. Mouzinho a précisé que le nombre de neutrophiles est plus bas chez le prématuré chez lequel la limite basse est de 1800/mm^3 les premières heures, pour se stabiliser ensuite à 1100/mm^3. Pour des raisons pratiques, on parle de neutropénie néonatale pour un nombre de neutrophiles inférieur à 1500/mm^3, en sachant que le risque infectieux est à redouter en dessous de 1000/mm^3.

Les mécanismes et les causes des neutropénies chez le nouveau-né

Deux principaux mécanismes sont en cause : une consommation (ou destruction) excessive ou une production médullaire diminuée. Les différentes causes selon le mécanisme sont représentées par ordre de fréquence décroissante dans le tableau 112.1.

Tableau 112.1 Étiologies des neutropénies.

Diminution de production	Consommation ou destruction augmentée
Enfant de mère hypertendue/toxémique Jumeau transfuseur du syndrome transfuseur-transfusé Immunisation Rhésus Infections virales (rubéole, CMV) Syndrome de Kostmann Neutropénie cyclique	Infection bactérienne ou fungique Neutropénie allo-immune par iso-immunisation Effet de drogues (sulfamides, pénicillines, ganciclovir) Neutropénie auto-immune

Les différentes situations cliniques

Les enfants de mère hypertendue ou toxémique

La neutropénie est fréquente chez ces enfants (50 %) et serait due à un facteur inhibiteur placentaire. Elle est toujours précoce, décelée dès la numération sur le sang du cordon et le plus souvent transitoire, ne durant que quelques heures. Selon notre expérience, elle persiste plus de 24 heures dans 12 % des cas et parfois jusqu'à cinq jours, particulièrement chez les enfants avec RCIU sévère, les exposant à un risque accru de contracter une infection nosocomiale.

La neutropénie des infections bactériennes et fungiques

Les neutrophiles sont mobilisés sur le lieu tissulaire de l'infection dans sa phase initiale, d'où une neutropénie précoce au cours du sepsis. Si le sujet est capable de réagir, il y a sécrétion de Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) et la production médullaire augmentera. Ainsi la séquence typique au cours d'une infection bactérienne est : neutropénie initiale suivie après deux à trois jours d'une hyperleucocytose neutrophile. L'image de la formule sanguine dépend du moment du prélèvement par rapport à l'évolution de l'infection. Le dosage sérique du G-CSF montre des concentrations élevées si le sujet est réactif, et constitue un argument contre l'utilisation de ce facteur en traitement d'appoint dans ces situations.

La neutropénie avec érythroblastose

Elle est observée chez le jumeau transfuseur dans le syndrome « transfuseur-transfusé » et dans l'iso-immunisation Rhésus. Elle résulte d'une déviation de l'activité médullaire en faveur de la lignée rouge et aux dépens de la lignée blanche. On peut en rapprocher la *neutropénie tardive du grand prématuré*, survenant après trois semaines de vie chez ces enfants souvent anémiques, bénigne et d'évolution spontanément favorable.

Les infections virales, toxoplasmose et drogues

Une neutropénie peut être observée dans la rubéole congénitale, l'infection à CMV et dans la toxoplasmose congénitale. Dans ces deux dernières affections, une neutropénie peut aussi résulter de la toxicité médullaire du médicament utilisé : ganciclovir (Cymévan®) pour le CMV et pyrimethamine (Malocid®) pour le toxoplasme. La survenue d'une neutropénie complique alors la décision thérapeutique quant à la poursuite ou l'arrêt du traitement.

La neutropénie allo-immune

Il s'agit de l'équivalent pour les neutrophiles de l'incompatibilité Rhésus pour le globule rouge. La mère est immunisée contre les antigènes des neutrophiles du père. Elle transmet ses anticorps au fœtus qui sera atteint de neutropénie s'il a hérité des Ag paternels. La neutropénie est présente dès la naissance et va durer en moyenne six semaines qui correspondent à la durée d'élimination des Ac. La neutropénie peut être profonde : l'exsanguino-transfusion précoce est un traitement logique d'épuration des Ac et le G-CSF est efficace.

Les neutropénies génétiques

Le syndrome de Kostmann ou agranulocytose congénitale

C'est une affection autosomique récessive de la myelopoïèse, qui se caractérise par une neutropénie sévère de moins de 200/mm³ en général. L'administration quotidienne de G-CSF permet d'augmenter leur taux circulant jusqu'à 1000/mm³ et de limiter le risque d'infection.

La neutropénie cyclique

C'est une affection rare, autosomique dominante ou sporadique, qui se caractérise par des épisodes de neutropénie survenant avec une périodicité de 21 jours et qui dure de 3 à 10 jours. Le G-CSF a représenté un progrès notable dans son traitement.

La neutropénie auto-immune

Il peut s'agir du passage transplacentaire d'auto-anticorps de mères atteintes de lupus erythémateux systémique ou de purpura thrombopénique idiopathique responsable d'une neutropénie transitoire. Une neutropénie au cours des premières années en rapport avec des auto-anticorps propres à l'enfant est plus rare.

La conduite à tenir

Nous n'envisageons ici que les deux situations de loin les plus fréquentes.

L'enfant de mère hypertendue ou toxémique

La neutropénie se corrige le plus souvent spontanément en moins de 24 heures. Dans notre expérience, seule une sur 10 durera plus longtemps. Si elle se prolonge et si elle est profonde chez un enfant de faible poids, le G-CSF peut aider sa correction à la dose de 10mcg/kg trois jours consécutifs IV ou SC.

Les infections bactériennes ou fungiques

L'antibiothérapie précoce est le traitement étiologique. La neutropénie initiale se corrige d'elle-même, en moins de 72 heures, grâce à la stimulation médullaire par le G-CSF endogène et témoigne de l'évolution favorable. Les immunoglobulines peuvent être un traitement d'appoint. L'administration de G-CSF (Neupogen®) n'est pas indiquée a priori dans la mesure où les taux sériques sont déjà élevés. Elle peut se discuter si le nombre de PNN est très bas ($< 500/mm^3$).

Pour en savoir plus

Christensen RD, Calhoun DA, Rimsza LM. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2000 ; 27 : 577–601.

Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. N Engl J Med 1989 ; 321 : 557–62.

Kuhn P, Messer J, Paupe A, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant granulocyte-colony stimulating factor in preterm neonates with neutropenia. J Pediatr 2009 ; 155 : 324–30.

Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr 1979 ; 95 : 89–98.

Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weigth neonates. Pediatrics 1994 ; 94 : 76–82.

Chapitre 113

La peau du prématuré

D. Wallach

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

On utilise habituellement le terme de barrière pour désigner les fonctions de la peau et nous nous conformerons à cet usage. Il est cependant plus pertinent de concevoir la peau, non comme un obstacle mais comme un organe d'interface, qui distingue l'individu et le protège des agressions pouvant venir de son environnement. Cette interface a plusieurs composantes : il sera surtout question ici de la composante physico-chimique, ou barrière de perméabilité, parce que son immaturité est à l'origine de nombreux problèmes chez le prématuré, à commencer par la nécessité d'une vie en incubateur qui produit un environnement chaud et humide. Mais on gardera présent à l'esprit que la peau intervient également dans la barrière immunologique qui s'oppose aux infections, et dans la barrière neuropsychique qui individualise le moi et gouverne les rapports à autrui. C'est chez le grand prématuré que l'on comprend le mieux l'importance vitale de ces fonctions.

La fonction barrière de la peau

La fonction essentielle de la peau est d'établir une frontière permettant la vie en milieu aérien. Cette fonction est dévolue à l'épiderme, et plus particulièrement à sa couche la plus superficielle, couche cornée ou *stratum corneum*. Il s'agit d'un tissu formé de plusieurs assises de cellules appelées cornéocytes, aboutissement du processus de différenciation épidermique appelé cornification ou kératinisation. Les cornéocytes sont des cellules anucléées, qu'on disait « mortes » parce qu'incapables de se reproduire, mais qui sont actives métaboliquement et efficaces physiquement dans un rôle de protection mécanique, lié à leur déshydratation et à leur richesse en kératine, protéine relativement rigide. Ces cornéocytes sont reliés entre eux par des cornéodesmosomes, qui assurent donc une certaine cohésion à la couche cornée, et entourés de couches de lipides hydrophobes. Cette structure qui associe des cellules essentiellement protéiques hydrophiles déshydratées entourées de lipides a été comparée à un mur fait de briques et de ciment. La comparaison est pertinente mais la couche cornée, même si elle est beaucoup plus rigide et beaucoup moins hydratée que le milieu intérieur sous-jacent, est loin d'avoir la solidité d'un mur. Elle est cependant efficace pour assurer la barrière de perméabilité, dont les rôles essentiels sont de prévenir la perte de l'eau et des électrolytes du milieu intérieur (barrière dedans-dehors), et d'empêcher la pénétration des substances nocives du milieu extérieur (barrière dehors-dedans).

Le *stratum corneum* qui exerce cette fonction de barrière de perméabilité se forme entre la 24e et la 34e semaine de la vie intra-utérine. Ainsi, au-delà de 34 semaines, la fonction barrière sera équivalente à celle d'un nouveau-né à terme, peu différente de ce qu'elle sera ultérieurement, c'est-à-dire efficace certes, mais incomplète et fragile.

Avant 34 semaines, la fonction barrière est immature et les conséquences de cette immaturité ont une importance cruciale pour la vie du prématuré.

Bref rappel de l'histogenèse épidermique

Au début de la vie embryonnaire, l'ectoderme est formé d'une seule assise cellulaire. Puis plusieurs couches se mettent en place, de cellules arrondies exprimant les cytokératines et d'autres antigènes épidermiques. Au deuxième trimestre, les cellules les plus superficielles constituent le périderme et font saillie dans la cavité amniotique, sous forme de vésicules qui évoquent des structures d'échange. La couche granuleuse puis la couche cornée commencent à apparaître après 20 semaines. À 27 semaines, toutes les structures épidermiques sont en place, mais la couche cornée est formée d'une ou deux assises cellulaires (contre 10 à 15 près du terme) et la jonction dermo-épidermique est aplatie. Elle acquerra ensuite sa forme festonnée qui participe à la résistance aux traumatismes.

La peau des prématurés à la naissance

Cliniquement, la peau des grands prématurés n'a pas l'aspect pâle ni la consistance sèche de la peau des nouveau-nés à terme. Elle est fine, un peu collante et fragile au contact, rouge, luisante, brillante, translucide. Le toucher doit être particulièrement délicat, car il est probable que les manipulations déclenchent des sensations douloureuses.

Toutes les fonctions cutanées sont immatures en cas de naissance prématurée. Celles dont l'immaturité a une conséquence pratique sont essentiellement la fonction barrière assurée par la couche cornée, ainsi que la fonction neurosensorielle responsable des perceptions tactiles et douloureuses, assurée par les terminaisons nerveuses et les corpuscules spécialisés, qui sont en place dès le premier trimestre.

Les conséquences métaboliques de l'immaturité de la fonction barrière

Ces conséquences ont été clairement explicitées il y a une trentaine d'années et ces données restent valides (voir chapitre 10). Les pertes insensibles en eau (PIE), pertes évaporatives, mesurent avec pertinence la fonction barrière dedans-dehors. Notons cependant que cette mesure n'est pas mise en pratique en clinique, où les pertes insensibles sont évaluées indirectement et surtout prévenues par le réglage des incubateurs. Chez le nouveau-né à terme, de température normale et avec une humidité ambiante de 50 %, les PIE sont entre 5 et 10 g/m^2 par heure ce qui correspond à une barrière de perméabilité mature. Chez un nouveau-né de 30 semaines, les PIE sont d'environ 15 à 20 g/m^{2}par heure. Chez un nouveau-né de 25 semaines, les PIE seraient de 60 gm^2 par heure, ce qui entraînerait une mort rapide si ces pertes n'étaient pas prévenues immédiatement après la naissance par un environnement humide (couvertures en plastique, tunnels, incubateurs à double paroi et hygrométrie de l'ordre de 80–90 %) et chaud. Ces pertes hydriques (hydro-caloriques), qui sont donc en pratique minimisées par l'atmosphère de l'incubateur, diminuent rapidement, car la maturation de la fonction barrière est plus rapide à l'air qu'in utero. Pour les plus petits prématurés, les PIE se normalisent après 20–30 jours de vie aérienne. Toutes ces données concernent des nouveau-nés dont la peau immature est par ailleurs normale. Toute anomalie cutanée majore les pertes en eau. Nous ne parlerons pas ici des dermatoses néonatales étendues qui sont rares. Mais tous les prématurés en unité de soins intensifs néonatals (USINN) subissent des agressions cutanées liées aux dispositifs de surveillance et de traitement qui doivent être fixés sur la peau par des adhésifs. Le retrait de ces adhésifs réalise une abrasion de la couche cornée dont les conséquences sont une augmentation des PIE et des lésions cutanées qui seront détaillées dans le chapitre suivant.

Les conséquences infectieuses de l'immaturité de la fonction de barrière épidermique

La fragilité des prématurés vis-à-vis des infections a de nombreuses causes. Celles qui sont liées à l'immaturité cutanée sont de deux ordres : d'une part, comme ultérieurement dans la vie, toutes les effractions cutanées constituent des portes d'entrée pour les germes de l'environnement. Ces effractions sont un des paramètres du score d'état cutané néonatal proposé pour évaluer l'état de la peau et les protocoles destinés à le préserver. D'autre part, l'épiderme anormalement perméable des prématurés peut être traversé par des micro-organismes. C'est là la pathogénie de la dermatite fongique invasive, qui atteint exclusivement des prématurés de moins de 1000 g de poids de naissance. Il s'agit de candidoses ou plus rarement d'aspergilloses généralisées, cutanées puis septicémiques. Cliniquement, la dermatite fongique invasive provoque une éruption érythémato-pustuleuse étendue où l'examen microscopique identifie les champignons (figure 113.1).



Figure 113.1

Candidose invasive du prématuré : éruption étendue, érythémateuse et pustuleuse.

Le risque iatrogène cutané chez les prématurés

Les soins intensifs néonatals sauvent la vie des prématurés et ont fait reculer de façon spectaculaire les limites de la viabilité sans séquelle. C'est au prix de techniques qui ont leurs propres complications, qu'il convient de connaître pour les minimiser. L'importance de cette question justifie qu'elle fasse l'objet d'un chapitre individualisé, où nous traiterons d'une part des risques d'intoxication systémique par absorption percutanée, et d'autre part des conséquences cutanées des soins intensifs néonatals.

Les soins de peau des grands prématurés

Les soins d'hygiène des nouveau-nés ont pour but de maintenir la peau en bon état, pour éviter notamment les fissures et autres ruptures de l'intégrité épidermique, et de prévenir les infections. On peut ajouter les objectifs d'un bon état général et d'un bon confort physique et psychologique. Tout ceci dans le milieu très particulier que constitue une USINN, et en tenant compte aussi de l'importance de soins à visée de bien-être favorisant le développement, comme les soins appelés «kangourou», de contacts prolongés peau à peau entre le nouveau-né même de très petit poids et sa maman. Si les soins aux prématurés échappent aux croyances traditionnelles aux fondements aléatoires, certains soins n'ont pas pour autant atteint le stade d'un consensus fondé sur des preuves. Depuis plusieurs années cependant, des équipes ont publié des recommandations qui s'appuient sur une expérience qui mérite d'être étendue. Le bain et les manipulations qui l'accompagnent constituent pour les prématurés un traumatisme qu'il convient d'éviter. Les soins de base consistent à nettoyer doucement, toutes les trois à quatre heures, les yeux, la bouche, les plis et le siège, à l'aide d'une eau minérale à température ambiante. L'application sur la peau d'un corps gras, huile végétale ou émollient à base de vaseline, pratiquée dans de nombreuses USINN ne fait pas l'objet de consensus. Dans le contexte d'un pays non développé, il a été montré que l'application d'émollients améliore la santé des nouveau-nés et diminue leur mortalité. Dans le contexte des USINN en revanche, un tel bénéfice est peu évident et pour certains, les émollients majorent le risque infectieux.

Pour en savoir plus

Aube N, Delaitre C, Jarreau P-H. Peau : soins d'hygiène et techniques de surveillance par voie cutanée en réanimation néonétale. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005; 34(1 Suppl) : S79–83.

Conner JM, Soll RF, Edwards WH. Topical ointment for preventing infection in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1.

Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS. at al. Effect of skin barrier therapy on neonatal mortality rates in preterm infants in Bangladesh : a randomized, controlled, clinical trial. Pediatrics 2008; 121 : 522–9.

Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. J Pediatr 1983; 102 : 419–25.

Lund CH, Osborne JW. Validity and reliability of the neonatal skin condition score. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2004; 33 : 320–7.

Park HK, Choi BS, Lee SJ, Son IA, Seol IJ, Lee HJ. Practical application of kangaroo mother care in preterm infants : clinical characteristics and safety of kangaroo mother care. J Perinat Med 2013; 4 : 1–7.

Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the $<$ or = 1000-gram neonate. Pediatrics 1995; 95 : 682–7.

Chapitre 114

Iatrogénie cutanée néonatale

D. Wallach

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Les nouveau-nés prématurés ne peuvent survivre que grâce à un ensemble d'interventions qui constituent un des progrès les plus spectaculaires de la médecine. Ces interventions ont cependant un certain nombre d'effets indésirables, qu'il convient de minimiser. Ce chapitre traite de la pathologie iatrogène néonatale liée à la fragilité cutanée. Il s'agit de deux ensembles : d'une part, les conséquences systémiques de l'absorption percutanée de médicaments et d'autres toxiques; d'autre part, les conséquences cutanées des techniques de surveillance et de soins néonatals.

Les problèmes liés à l'immaturité cutanée ont pris une place croissante en néonatologie depuis que des nouveau-nés de plus en plus petits et prématurés sont pris en charge avec succès. On peut aussi souligner l'importance des techniques infirmières, qui ici s'apparentent autant à un art qu'à une science. Cet art doit être valorisé, évalué autant que possible, et transmis à toutes les personnes amenées à s'occuper des nouveau-nés. La formation permanente est indispensable, et doit être répétée pour toutes les personnes concernées et chaque fois qu'une nouvelle technique, un nouveau dispositif, sont mis en œuvre.

Les intoxications par voie percutanée chez le nouveau-né

La particulière sensibilité des nouveau-nés aux intoxications systémiques par absorption percutanée est connue depuis qu'en 1886, on a décrit des méthémoglobinémies dues à l'alinine de colorants utilisés dans les blanchisseries nettoyant les couches. De nombreuses intoxications ont été observées depuis. La plus spectaculaire est survenue dans les années 1970 et est liée à l'hexachlorophène, efficace antiseptique antistaphylococcique. Aux États-Unis, des prématurés baignés dans du PhisoHex® ont présenté des encéphalopathies mortelles et en France un accident de fabrication d'un talc pour bébés (talc Morhange®) a entraîné des conséquences semblables. Le tableau 114.1 indique les principaux accidents de toxicité percutanée rapportés dans la littérature. L'enseignement principal est que tout produit appliqué sur la peau d'un nouveau-né est susceptible d'être absorbé et d'exercer des effets systémiques. Ainsi, seuls ceux dont la tolérance générale est bonne peuvent être considérés comme sûrs.

Cette sensibilité aux toxiques cutanés reconnait plusieurs facteurs favorisants. Ceux qui concernent directement la peau sont l'immaturité de la barrière épidermique, majeure chez les prématurés, et l'importance du rapport surface-poids, qui explique que le volume de distribution soit relativement très réduit chez les nouveau-nés et encore plus chez les prématurés.

Tableau 114.1 Principaux accidents de toxicité percutanée néonatale.

Produit	Conséquences cliniques
Acide borique	Dermite caustique, troubles digestifs, décès
Acide salicylique	Acidose métabolique, encéphalopathie
Alcools (éthanol, alcool isopropylique)	Nécrose hémorragique
Aniline (colorant des couches)	Méthémoglobinémie
Camphre	Neurotoxicité
Dermocorticoïdes	Granulome glutéal, atrophie cutanée, dermite périorale Syndrome de Cushing, insuffisance surrénale à l'arrêt
Hexachlorophène	Neurotoxicité, encéphalopathies
Lidocaine-prilocaine (crème anesthésique)	Méthémoglobinémie. Réactions locales pétéchiales.
Lindane	Neurotoxicité, crises convulsives
Mercure (anciennement utilisé dans le nettoyage des couches)	Acrodynie
N, N-diméthyl-méta-toluamide (DEET, repellent anti-insectes)	Neurotoxicité
Néomycine	Ototoxicité, surdité
Pentachlorophénol (détergent)	Sueurs, tachycardie, acidose métabolique
Povidone iodée, autres produits iodés	Hypothyroïdie, goitre
Sulfadiazine argentique	Ictère, agranulocytose

D'après Bree A.F., Siegfried E.C. Neonatal skin care and toxicology. In : Eichenfield L.F., Frieden I.J., Esterly N.B., editors. Neonatal dermatology. 2nd edition. Saunders : Elsevier ; 2008.

À ceci s'ajoute l'immaturité des systèmes d'épuration hépatique et rénale, et le grand nombre de substances potentiellement toxiques appliquées sur la peau des nouveau-nés.

S'agissant de nouveau-nés normaux, il convient de limiter ces contacts, en étant notamment vigilant vis-à-vis des « cadeaux de maternité » et des habitudes traditionnelles, étonnamment variables et non évaluées.

S'agissant des nouveau-nés en unité de soins intensifs néonatals (USINN), la même prudence s'impose vis-à-vis de tout produit appliqué sur la peau ; et ce d'autant que sa toxicité générale n'est pas connue.

Les antiseptiques méritent une mention particulière, parce que leur usage est obligatoire avant tout geste invasif. Récemment, les dérivés iodés ont été abandonnés du fait des conséquences thyroïdiennes de l'absorption d'iode et seule la chlorhexidine est actuellement considérée comme étant sûre. Encore faut-il savoir qu'elle est absorbée, que les spécialités à la chlorhexidine dans un excipient alcoolique ont une toxicité systémique (alcool) et locale (nécroses caustiques) et que même la chlorhexidine aqueuse peut être responsable d'accidents locaux.

Les conséquences cutanées des soins intensifs néonatals

Les dispositifs de surveillance et de soins nécessaires à la survie des prématurés constituent d'obligatoires agressions pour leur peau. Ces agressions sont responsables de blessures, d'une souffrance toujours difficile à évaluer, et plus rarement de cicatrices durables.

Le problème des adhésifs

Indépendamment de leur propre agressivité, ces dispositifs doivent être fixés sur la peau. La fixation et surtout le retrait des adhésifs constituent un traumatisme épidermique important, aux conséquences à la fois locales et générales, puisque l'arrachage des couches épidermiques superficielles compromet la fonction barrière, déjà immature.

Ce problème est connu depuis longtemps et a fait l'objet de travaux par des néonatalogistes et des chercheurs d'entreprises qui fabriquent des adhésifs. Les équipes de néonatologie ont appris les meilleures façons de minimiser le traumatisme des adhésifs : adhésifs aussi peu collants que possible, aussi petits que possible, placés sur des endroits peu « voyants » et pas sous l'enfant, enlevés aussi rarement et doucement que possible, éventuellement posés sur une « deuxième peau », hydrocolloïde qu'on laisse en place tant qu'il ne se décolle pas spontanément (figures 114.1 et 114.2). Ces recommandations et le savoir-faire correspondant doivent faire l'objet d'évaluations constantes et d'un enseignement permanent.



Figure 114.1

Le sparadrap de la sonde d'alimentation est fixé sur une plaque d'hydrocolloïde.

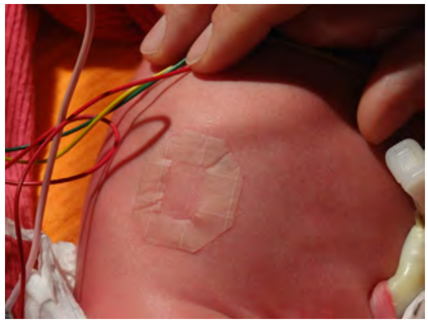


Figure 114.2

Plaque d'hydrocolloïde découpée à la forme exacte de l'adhésif d'une sonde thermique.



Figure 114.3

Brûlure du premier degré par sonde de monitorage des gaz du sang.

Les conséquences cutanées des dispositifs de surveillance et de traitement

Les brûlures thermiques

La mesure de pO_2 transcutanée s'effectue à l'aide d'une électrode chauffée à 44 °C. La vasodilatation qui permet la mesure de la $TcpO_2$ s'apparente à une brûlure du premier degré, d'autant plus intense que la sonde est laissée en place longtemps (figure 114.3). Chez les grands prématurés dont la peau est très fine, il est possible d'obtenir une mesure de pO_2 en diminuant la température de chauffage à des valeurs qui n'abîment pas la peau (certains proposent 38–40 °C).

Certains dispositifs (incubateurs) ou des pratiques de réchauffement peuvent occasionner des brûlures accidentelles aux conséquences graves (figure 114.4).

Les dermites d'irritation

Tous les objets en contact avec la peau peuvent occasionner une irritation. C'est le cas par exemple des brassards à tension (figure 114.5), de certains vêtements, et évidemment des adhésifs (figure 114.6). Ces irritations peuvent être responsables de brèches, fissures, écorchures, qui sont des portes d'entrée potentielles pour des infections.

L'abaissement du seuil d'irritation chez les petits prématurés explique la particulière rapidité avec laquelle peuvent se développer des érythèmes du siège, intenses avec érosions étendues.

Les dermites caustiques

Il peut aussi s'agir de dermites caustiques, véritables brûlures chimiques. L'excipient alcoolique de certains antiseptiques est responsable de brûlures ou nécroses cutanées superficielles (figure 114.7).



Figure 114.4
Brûlure accidentelle du second degré, liée au fonctionnement de l'incubateur.



Figure 114.6
Irritation et érosion après ablation d'un adhésif.



Figure 114.5
Dermite d'irritation due à un brassard à tension.



Figure 114.7
Nécrose cutanée superficielle (brûlure chimique) due à l'antiseptique alcoolique utilisé pour la pose d'un cathéter ombilical.

L'eczéma allergique de contact

Les électrodes de monitorage ECG, même « hypoallergéniques » peuvent entraîner des eczémas allergiques de contact. Il s'agit de plaques vésiculeuses qui se produisent à chacun des emplacements de ces électrodes, ce qui rend leur diagnostic évident (figure 114.8).

Les escarres

Les escarres, ulcérations dues à la pression, sont à craindre du fait de l'absence de mouvement volontaire, de la fragilité de la peau, de la minceur du tissu sous-cutané et des pressions inévitablement exercées par les dispositifs de surveillance et de traitement. On citera les ulcérations de la région du nez dues aux dispositifs de ventilation non invasive (figure 114.9), et les escarres dues à la pression du corps. Elles sont rapidement détectées et guérissent le plus souvent sans séquelle.



Figure 114.8

Eczéma allergique de contact à une électrode d'ECG. Chaque pose d'électrode provoque une plaque d'eczéma.



Figure 114.9

Escarre à l'endroit de la pression d'un masque de ventilation.

La panniculite au froid

L'hypothermie thérapeutique visant à prévenir les conséquences cérébrales d'une hypoxie néonatale peut provoquer une cytostéatonécrose étendue, équivalent de la panniculite au froid (figure 114.10). On a décrit des complications à type d'abcédation et d'hypercalcémie.

Les accidents des perfusions

Les perfusions peuvent se compliquer de nécroses cutanées (figure 114.11), de dépôts calciques. On connaît l'attention rigoureuse qu'elles réclament. Les accidents liés aux cathéters centraux dépassent le cadre de cette énumération.

Les séquelles tardives

La plupart de ces blessures guérissent rapidement. Certaines laissent cependant des cicatrices durables.

En général ces cicatrices sont peu visibles. Les petites cicatrices punctiformes du dos de la main sont très fréquentes chez les anciens prématurés (figure 114.12). Certaines cicatrices



Figure 114.10

Cyto-stéato-nécrose étendue due à une hypothermie thérapeutique.



Figure 114.11
Nécrose cutanée après extravasation d'une perfusion.



Figure 114.12
Cicatrices de nombreuses ponctions veineuses du dos de la main.

des ponctions du talon peuvent être gênantes à l'âge de la marche.

Certaines cicatrices sont durables et voyantes. C'est notamment le cas des cicatrices de drains de pneumothorax, qu'il faut veiller à placer sous l'aisselle plutôt qu'à la face antérieure du thorax, et des accidents de perfusions.

L'anétodermie de la prématurité

Les anétodermies sont des zones d'atrophie épidermique et dermique, qui se présentent comme des dépressions éventuellement profondes, recouvertes d'un épiderme aminci en papier à cigarette (figure 114.13). De telles anétodermies sont causées par les électrodes de surveillance ECG et thermiques, et peuvent être profondes, étendues, durables, voire définitives. Le préjudice esthétique, sur le décolleté d'une jeune fille, peut être significatif (figure 114.14). Il est possible



Figure 114.13
Deux lésions anétodermiques de grande taille, chez un prématuré après plusieurs semaines de soins intensifs.



Figure 114.14
Persistance de l'anétodermie chez une ancienne prématurée.

de minimiser ces anétodermies et leurs conséquences en plaçant toutes ces sondes en dehors du décolleté, en ne les mettant pas sous l'enfant, ce qui augmente la pression, et en les retirant avec précaution, l'idéal étant de les laisser se détacher spontanément.

Conclusion

À mesure que les néonatalogistes prennent en charge des nouveau-nés à des stades toujours croissants de prématurité, les conséquences de l'immaturité cutanée ont pris une place importante, à la fois au plan fondamental, clinique, et de la pratique des soins. Il est important de savoir que cette « dermatologie de la prématurité » a peu à voir avec la dermatologie au sens habituel. En effet, les dermatoses n'entraînent pratiquement jamais l' « insuffisance cutanée » dont souffrent les prématurés. Les seules situations comparables sont les grands brûlés et de rares maladies bulleuses étendues. Les travaux nécessaires aux progrès dans ce domaine viendront donc de spécialistes de néonatologie.

Pour en savoir plus

Bree AF, Siegfried EC. Neonatal skin care and toxicology. In : Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors. Neonatal dermatology. 2nd edition Saunders : Elsevier ; 2008.

Cartlidge PH, Fox PE, Rutter N. The scars of newborn intensive care. Early Hum Dev 1990 ; 21 : 1–10.

Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM, Advani S, Clarke W, Milstone AM. Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis prior to catheter insertion in preterm neonates. J Perinatol 2013 ; 33 : 768–71.

Gilliam AE, Williams ML. Skin of the premature infant. In : Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors. Neonatal dermatology. 2nd edition Saunders : Elsevier ; 2008.

Goujon E, Beer F, Gay S, Sandre D, Gouyon JB, Vabres P. Anetoderma of prematurity : an iatrogenic consequence of neonatal intensive care. Arch Dermatol 2010 ; 146 : 565–7.

Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. J Pediatr 1983 ; 102 : 419–25.

Hirata K, Nishihara M, Oshima Y, et al. Application of Transcutaneous Carbon Dioxide Tension Monitoring with Low Electrode Temperatures in Premature Infants in the Early Postnatal Period. Am J Perinatol 2014 ; 31 : 435–40.

Hoath SB, Narendran V. Adhesives and emollients in the preterm infant. Semin Neonatol 2000 ; 5 : 289–96.

Hogeling M, Meddles K, Berk DR, et al. Extensive subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with therapeutic hypothermia. Pediatr Dermatol 2012 ; 29 : 59–63.

Lashkari HP, Chow P, Godambe S. Aqueous 2 % chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012 ; 97 : F64.

Lund CH, Tucker JA. Adhesion and newborn skin. In : Hoath SB, Maibach HI, editors. Neonatal skin. Structure and function. 2nd edition Marcel Dekker ; 2003.

Roche-Kubler B, Puzenat E, Mariet A-S, Thiriez G, Aubin F, Humbert P. Lésions cutanées iatrogènes : étude prospective chez les prématurés de moins de 33 semaines de l'Hôpital Universitaire de Besançon. Ann Dermatol Venereol 2015 ; 142 : 3–9.

Wallach D. Toxicologie cutanée néonatale. In : Taïeb A, Enjolras O, Vabres P, Wallach D, editors. Dermatologie néonatale. Paris : Maloine ; 2009.

Chapitre 115

Érythrodermies du nouveau-né

S. Hadj-Rabia

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

L'érythrodermie correspond à un érythème, persistant, de plus de 90 % de la surface corporelle. Associée à des squames diffuses, elle est dite desquamative. Le caractère congénital ou la présence d'un intervalle libre entre la naissance et les premières lésions constituent un élément d'orientation (tableau 115.1). L'examen histologique d'une biopsie cutanée précoce est souvent utile. L'érythrodermie constitue parfois la manifestation initiale d'un déficit immunitaire primaire ; le retard diagnostique peut-être fatal. Comme pour toute autre situation, l'histoire périnatale et de la grossesse, les antécédents familiaux et l'examen clinique global du nouveau-né sont indispensables. Il est important de s'attarder sur les infections maternelles, les prises médicamenteuses des dernières semaines de la grossesse. On distinguera les érythrodermies bulleuses (figure 115.1 A) des érythrodermies desquamatives (figures 115.1 B, 115.1 C). L'examen histologique cutané est essentiel.

Tableau 115.1 Principales causes des érythrodermies du nouveau-né en fonction de l'âge de survenue.

Congénital	< 1 mois
Ichtyoses Syndrome de Netherton Déficit immunitaire primitif	Ichtyoses Syndrome de Netherton Déficit immunitaire primitif Psoriasis Maladies métaboliques

D'après Fraitag S., Bodemer C. Neonatal erythroderma. Curr Opin Pediatr 2010 ; 22 : 438–444.

Les érythrodermies bulleuses

Au cours de la **nécrolyse épidermique staphylococcique**, l'érythème, localisé ou diffus, précède le décollement épidermique superficiel douloureux. Elle est rare chez le nouveau-né mais conduit à rechercher une porte d'entrée, conjonctivale ou ombilicale, et impose de rechercher le « porteur sain » dans l'entourage ou à la maternité. Le traitement antibiotique et antalgique permet la restitution *ad integrum* du revêtement cutané.

Les ichtyoses kératinopathiques (figure 115.1 A) se présentent sous forme de larges bulles qui laissent place à de grands décollements superficiels. La peau est rarement



Figure 115.1

Aspect clinique des érythrodermies bulleuse et desquamative à la période néonatale.
A : Ichtyose kératinopathique ; l'érythème semble limité et l'érosion superficielle.
B : Syndrome de Dorfman-Chanarin ; notez l'association érythrodermie et syndrome du bébé collodion.
C : Syndrome de Netherton ; notez l'érythrodermie diffuse et la desquamation très superficielle.

érythrodermique. Ces maladies correspondent à une anomalie de protéines partenaires : les kératines 1 et 10. Ces maladies sont transmises selon le mode autosomique dominant exceptionnellement récessif. Les soins, en salle de naissance, sont comparables à ceux des épidermolyses bulleuses (voir chapitre suivant).

La **mastocytose cutanée diffuse** est caractérisée par une peau infiltrée et épaissie parfois érythrodermique. Les bulles sont fréquentes et le signe de Darier positif. Les flushs, les troubles digestifs, les douleurs abdominales orienteront le diagnostic. Le clinicien s'attachera à la prévention du risque de choc avec hypotension.

Les érythrodermies desquamatives

Elles regroupent essentiellement les ichtyoses, le psoriasis, les déficits immunitaires primitifs.

Les ichtyoses forment un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisées par une peau rugueuse, sèche et squameuse. Elles appartiennent au large groupe des maladies mendéliennes de la cornification. Une érythrodermie est associée aux formes syndromiques ou non appelées alors ichtyoses congénitales autosomiques récessives. Les formes syndromiques associent érythrodermie desquamative et manifestations extra-cutanées qui orientent le diagnostic comme la présence de vacuoles lipidiques dans les granulocytes ou les monocytes sur le frottis sanguin au cours du syndrome de Dorfman-Chanarin (figure 115.1 B).

Une attention particulière est portée au **syndrome de Netherton** (figure 115.1 C) caractérisé par une érythrodermie ichtyosiforme, un *trichorrhexis invaginata* caractéristique à l'examen des cheveux, des cils ou des sourcils en lumière polarisée, et des manifestations d'atopie. Il constitue l'exemple de la fragilité du nouveau-né concerné par une érythrodermie (voir plus loin). L'érythrodermie desquamative néonatale est associée à des difficultés de croissance staturo-pondérale, une déshydratation hypernatrémique, une hypothermie, des infections et un risque de sepsis. Le diagnostic précoce de cette ichtyose syndromique, transmise selon le mode autosomique récessif, est confirmé par l'absence de la protéine LEKTi sur la biopsie cutanée après immuno-marquage.

Le psoriasis est rarement néonatal. L'atteinte cutanée apparaît durant les premières semaines de vie. Des intervalles de peau saine orientent souvent le diagnostic.

L'érythrodermie peut constituer la manifestation initiale, et néonatale, **d'un syndrome d'Omenn ou d'un déficit immunitaire combiné sévère ou d'une réaction du greffon contre l'hôte materno-fœtal**. L'association à un retard de croissance staturo-pondérale, une diarrhée, des infections répétées et des adénopathies oriente le diagnostic.

L'association d'une érythrodermie et de manifestations neurologiques (coma) oriente vers une maladie métabolique : cycle de l'urée (citrullinemie, acidémie argino-succinique…) ou déficit multiple en carboxylase.

Enfin on évoquera **les exceptionnelles candidoses cutanéo-muqueuses congénitales et les érythrodermies congénitales à la ceftriaxone et à la vancomycine**.

La prise en charge

Les nouveau-nés concernés par une érythrodermie sont fragiles. La **déshydratation hypernatrémique, la fièvre, l'hypo-albuminémie et le risque de sepsis** grèvent le pronostic vital. L'érythrodermie correspond souvent à une inflammation à l'origine d'une perméabilité cutanée accrue. Les infections cutanées, points de départ de septicémies à staphylocoque, plus rarement à bacilles gram négatif, sont fréquentes. La cartographie bactérienne, le bain antiseptique (chlorhexidine 0,1 % par exemple), la prévention des fissures et l'hydratation cutanée sont des soins essentiels qui doivent être respectés et répétés. Le traitement de l'érythrodermie, elle-même, se limite souvent aux émollients et à la corticothérapie locale. Elle est fonction de la maladie sous-jacente. La prise en charge en milieu spécialisé est essentielle.

Conclusion

Chez le nouveau-né, l'érythrodermie pose rapidement la question de la maladie en cause. Une attention particulière doit être portée à la perméabilité cutanée, au risque infectieux et à la fragilité du nouveau-né concerné.

Pour en savoir plus

Fraitag S, Bodemer C. Neonatal erythroderma. Curr Opin Pediatr 2010 ; 22 : 438–44.

Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Bourdon-Lanoy E, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. J Cutan Pathol 2010 ; 37 : 249–55.

Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. J Am Acad Dermatol 2010 ; 63 : 607–41.

Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, Teillac-Hamel D, Amoric JC, de Prost Y. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. Arch Dermatol 2000 ; 136 : 875–80.

Chapitre 116

Maladies bulleuses du nouveau-né

S. Hadj-Rabia

PLAN DU CHAPITRE

Réanimation et soins intensifs en néonatologie

Introduction

Les maladies bulleuses du nouveau-né forment un groupe hétérogène de maladies dont l'élément commun est une lésion élémentaire primitive liquidienne, la bulle, définie, cliniquement et histologiquement, comme un soulèvement circonscrit de l'épiderme de plus d'un demi centimètre de diamètre et contenant un liquide clair éventuellement séropurulent ou hémorragique. Des érosions, perte de substance intéressant l'épiderme, voire les papilles dermiques, et les croûtes, par dessiccation de l'exsudat, sont des lésions élémentaires secondaires évocatrices d'éruption bulleuse.

Le clinicien s'attachera à traiter une **éventuelle infection**. Il gardera à l'esprit, qu'en salle de naissance **toute éruption bulleuse, a fortiori lorsqu'elle s'accompagne d'une aplasie cutanée des membres, est une épidermolyse bulleuse jusqu'à preuve du contraire**. Il prendra soin de limiter l'extension du décollement épidermique. Le contexte materno-fœtal et périnatal, l'histoire familiale et de la grossesse, l'examen clinique global constituent autant d'éléments d'orientation diagnostique et thérapeutique.

Éliminer une infection

L'herpès néonatal apparaît habituellement sous la forme d'une éruption de vésicules regroupées en bouquet et localisées au pôle céphalique. La contamination s'est faite lors du passage de la filière. Néanmoins, un caractère bulleux localisé ou étendu, isolé ou dans le cadre de manifestations plus générales, est possible. **Un traitement adapté, même en l'absence d'argument biologique, doit être débuté au moindre doute**.

La syphilis congénitale, exceptionnelle, est caractérisée par des vésiculo-bulles hémorragiques palmo-plantaires. Ces bulles, présentes dès la naissance ou les premiers jours de vie, siègent sur une base érythémateuse et se rompent facilement. L'association à un catarrhe oculo-nasal et la présence de macules pigmentées du tronc sont évocatrices. L'examen et le traitement maternels sont indispensables.

L'impétigo bulleux et la nécrolyse épidermique staphylococcique sont les maladies bulleuses infectieuses les plus fréquentes. Les bulles à parois fines et à contenu clair ou jaunâtre de l'impétigo bulleux se rompent facilement laissant des érosions ou des croûtes jaunâtres de siège volontiers péri-orificiel. L'enfant est apyrétique. Après prélèvement bactériologique des bulles, un traitement antibiotique adapté et par voie générale est prescrit.

La nécrolyse épidermique staphylococcique résulte de l'action de toxines bactériennes épidermolytiques. Le décollement épidermique superficiel douloureux s'accompagne d'un signe de Nikolski positif; la muqueuse buccale est respectée. Les bulles sont souvent précédées d'un érythème péri-ombilical ou des plis. Une fébricule (38 °C) est classique. Le foyer infectieux en cause est souvent situé à distance du décollement. Le **traitement antibiotique, par voie générale, et le contrôle de la douleur sont indispensables**.

Les épidermolyses bulleuses héréditaires

Les épidermolyses bulleuses héréditaires résultent d'une anomalie structurale de la jonction dermo-épidermique à l'origine d'une fragilité cutanée qui se manifeste par des bulles, des érosions ou une aplasie cutanée des membres, anciennement appelée syndrome de Bart. Elles sont transmises sur le mode autosomique, dominant ou récessif. Le tableau clinique en salle de naissance ne préjuge en rien de la forme et de la sévérité ultérieure de l'épidermolyse bulleuse. Seul l'examen histologique, immuno-histochimique et ultra-structural cutané permettra d'orienter vers l'une des quatre formes majeures d'épidermolyses bulleuses : simple (figure 116.1), jonctionnelle, dystrophique et plus exceptionnellement syndrome de Kindler. Les soins initiaux ont pour objectif de limiter l'extension des lésions et du décollement (encadrés 116.1 et 116.2). Le traitement antalgique n'est pas systématique.



Figure 116.1

Épidermolyse bulleuse à la période néonatale.
Notez l'aplasie cutanée sur les membres inférieurs et la fragilité cutanée représentée par les érosions superficielles sur les jambes. La sévérité de l'atteinte cutanée néonatale n'augure pas de la forme. Ici une épidermolyse bulleuse simple.

ENCADRÉ 116.1 Les précautions en salle de naissance

1. Le nouveau-né ne doit être mis en incubateur qu'en cas de nécessité, prématurité par exemple. La chaleur et l'humidité peuvent modifier le seuil de survenue des bulles.
2. L'aspiration naso et oro-pharyngée doit être limitée. Une sonde souple et une aspiration douce doivent être privilégiées.
3. Le cordon ombilical doit être ligaturé en évitant les clamps ou pinces en plastique qui, par frottement, favorisent les bulles et érosions.
4. La partie adhésive des électrodes doit être retirée. Elles seront maintenues grâce à un pansement non adhésif.
5. Le bracelet nominatif ne sera pas en contact direct avec la peau mais maintenu au-dessus des vêtements ou d'une compresse.
6. L'oxymétrie sera assurée par des capteurs avec clips.
7. Le brassard de pression artérielle ne sera pas appliqué directement sur la peau.
8. Le contact peau à peau avec la mère sera encouragé.
9. Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination.
10. Toute possibilité de frottement sera évitée ; le champ sur lequel sera posé l'enfant n'aura pas de plis.

ENCADRÉ 116.2 Les précautions lors des premiers soins

1. Prêter attention, lors de chaque geste, au risque de frottement, le traumatisme même mineur est crucial.
2. Le nouveau-né sera porté une main sous la tête, l'autre sous les fesses.
3. Des couches seront utilisées en protégeant les possibles zones de frottement, en particulier les zones de fixation, à l'aide de pansement adaptés.
4. Tout pansement adhésif sera proscrit ; les tubulures, sondes ne seront pas en contact direct avec la peau mais protégées par une compresse, un pansement non adhésif qui limitera le frottement.
5. Le bain constitue le temps initial du soin. Il sera donné dans une eau tiède contenant 0,1 % de chlorhexidine. La peau sera séchée par tamponnement doux.
6. Après les pansements des zones atteintes, vêtir l'enfant n'est pas contre-indiqué ; le vêtement sera porté à l'envers.

Les autres génodermatoses

Les ichtyoses kératinopathiques peuvent mimer l'épidermolyse bulleuse (voir chapitre précédent). Le nouveau-né présente de larges bulles qui laissent place à de grands décollements superficiels. La peau est érythémateuse, parfois érythrodermique. Le clinicien hésite souvent entre infection et épidermolyse bulleuse. Ces maladies correspondent à une anomalie de protéines partenaires : les kératines 1 et 10. Ces maladies sont transmises selon le mode autosomique dominant exceptionnellement récessif. Les soins, en salle de naissance, sont comparables à ceux des épidermolyses bulleuses.

L'incontinentia pigmenti, ou syndrome de Bloch-Sulzberger, est une génodermatose rare caractérisée par des anomalies des tissus dérivés du neuro-ectoderme : épiderme et phanères, dents, rétine et système nerveux. Elle concerne d'abord les femmes ; la maladie est létale in utero chez le fœtus de sexe masculin. Néanmoins, d'authentiques observations sont rapportées chez le garçon. Elle est transmise selon le mode lié au chromosome X. L'incontinentia pigmenti constitue un diagnostic différentiel de l'herpès néonatal.

L'éruption de la phase initiale est caractérisée par des vésicules, parfois des bulles, disposées selon les lignes de Blaschko ; elles reposent sur une peau inflammatoire. La sévérité de la maladie est liée au risque précoce de convulsions et/ou décollement de rétine rapportés chez environ 20 % des patients. Une hyper-éosinophilie transitoire durant les premiers jours de vie peut orienter le diagnostic.

Une porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther) peut être diagnostiquée, dès les premiers jours de vie, devant des bulles du dos des mains. Cette localisation évoque une photosensibilité révélée lors de la photothérapie. Une hépatomégalie, une splénomégalie, une coloration rouge des langes sont des éléments d'orientation. Cette porphyrie résulte d'un défaut de l'uroporphyrinogène III-synthétase et est transmise selon le mode autosomique récessif.

Les autres maladies bulleuses

Les mastocytoses, qui correspondent aux manifestations de l'accumulation de mastocytes dans différents tissus, sont rares en période néonatale. Les bulles au cours de l'urticaire pigmentaire et du mastocytome sont souvent reproduites par friction ou signe de Darier. La mastocytose cutanée

diffuse est caractérisée par des bulles et une peau infiltrée. L'examen histologique cutané montrera l'accumulation de mastocytes dans le derme. Les manifestations extra-cutanées orientent le diagnostic et le risque de choc avec hypotension doit être surveillé.

Des vésiculo-bulles, parfois hémorragiques, peuvent révéler une **histiocytose langheransienne**.

Les maladies bulleuses auto-immunes néonatales, comme la pemphigoïde bulleuse ou le pemphigus, sont exceptionnelles. Les données histologiques participent au diagnostic.

Les bulles iatrogènes, souvent par brûlure, peuvent survenir lors de l'utilisation de certaines sondes. Les brûlures après photothérapie évoquent une photosensibilité (porphyrie, rarement syndrome de Kindler).

Des bulles de succion, sous la forme de bulles flasques ou d'érosions, concernent le bord radial du poignet ou la main. Elles sont isolées uni ou bilatérales et guérissent en quelques jours sans séquelles ou récidive.

Enfin, on évoquera, l'exceptionnelle **dermatose vésiculeuse et érosive congénitale** caractérisée par de vastes érosions linéaires à bords inflammatoires cicatrisant sous forme de brides, puis laissant place à un tissu cicatriciel et réticulé. La sévérité de la maladie est liée à l'atteinte oculaire.

Conclusion

Des bulles néonatales évoquent infection et fragilité cutanée. Ainsi, le clinicien s'attachera à traiter l'infection en prenant soin d'éliminer une épidermolyse bulleuse héréditaire.

Pour en savoir plus

El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis 2014 ; 9 : 76.

Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa : updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 2014 ; 70 : 1103–26.

Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB) : Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 2008 ; 58 : 931–50.

Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 2003 ; 139 : 1163–70.

Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Pediatric mastocytosis a systematic review of 1747 cases. Brit J Dermatol 2015 ; 172 : 642–51.

Tlougan BE, Paller AS, Schaffer JV. et coll. Congenital erosive and vesicular dermatosis with reticulated supple scarring : unifying clinical features. J Am Acad Dermatol 2013 ; 69 : 909–15.

Venencie P, Devictor D. Bulles du nouveau-né. Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 957–64.